Н. А. Зайцев

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ



Н. А. Зайцев

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

«ЗДОРОВ'Я»
Киев — 1972

УДК 618.14—005.1

В монографии изложены вопросы патогенеза, диагностики и лечения дисфункциональных маточных кровотечений, являющихся следствием нарушений нейро-эндокринной регуляции, и наступающих под влиянием снижения адаптационных возможностей организма женщины в результате действия повреждающих факторов.

На основании анализа динамики клинических и морфологических данных при наблюдении больных с дисфункциональными маточными кровотечениями автором разработана и обоснована клиническая классификация нарушений деятельности половых желез, сопровождающихся маточными кровотечениями.

В книге подробно изложены методы лечения дисфункциональных кровотечений, в том числе предложенные и модифицированные автором.

Особый интерес представляет вопрос об использовании кибернетических методов в диагностике дисфункциональных кровотечений.

Монография рассчитана на акушеров-гинекологов, эндокринологов, морфологов, а также студентов и преподавателей медицинских институтов.

Иллюстраций — 40 рисунков. Библиография — 161 источник.

Таблиц — 22.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

член-корр. АМН СССР *Н. С. Бакшеев*,
докт. мед. наук *Р. И. Малыхина*,
докт. мед. наук *Л. С. Алеев*.

5-3-14
15-72М

НЕЙРО-ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Регулярная менструация и способность к оплодотворению являются наиболее достоверными показателями нормальной функции половых желез половозрелых женщин (М. Юлес, И. Холло, 1967, и др.). Деятельность половых желез является звеном сложной нейро-эндокринной регуляции, способствует появлению менструальных циклов и обусловливает нормальную жизнедеятельность женского организма.

Менструальный цикл — это совокупность циклических изменений в организме, обеспечивающих возможность наступления беременности (Selye, 1949, и др.). Половой цикл в виде менструального отмечается только у человека и высших обезьян, а у других млекопитающих наблюдается только эстральный цикл. Он выполняет ту же функцию.

Современные представления о механизмах регуляции полового цикла приводятся в работах О. В. Волковой, 1970; Б. В. Алешина, 1971; Everett, 1969, и др.

В начале менструации (время, которое, как известно, условно принимается за начало менструального цикла) в организме женщины наблюдается наиболее низкий уровень половых гормонов, что стимулирует гонадотропную активность гипофиза. В гипофизе начинает вырабатываться фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), действующий на рост фолликулов яичника. Под влиянием регуляторных механизмов в яичнике развивается, как правило, только один фолликул, а другие ранее начавшие расти фолликулы подвергаются обратному развитию. По мере увеличения размеров и созревания растущего фолликула увеличивается секреция эстрогенных гормонов, которые тормозят образование ФСГ. При высокой

концентрации эстрогенов гипофиз выделяет лютеинизирующий гормон (ЛГ), стимулирующий разрыв зрелого фолликула, наступление овуляции, после которой образуется желтое тело яичника и гипофиз начинает продуцировать лютеотропный гормон (ЛТГ, пролактин), поддерживающий функционирование желтого тела. Желтое тело, в свою очередь, выделяет гормон прогестерон, повышение концентрации которого угнетает выделение гипофизом лютеинизирующего гормона. Желтое тело, если не наступила беременность, существует сравнительно недолго. В связи с наступающим понижением его функциональной активности количество половых гормонов в организме падает (преимущественно за счет снижения количества гормона желтого тела). Это способствует расторможению гонадотропной активности гипофиза. Гипофиз опять начинает выделять фолликулостимулирующий гормон. Под действием этого гормона начинается новый, очередной менструальный цикл. Период от начала менструации до овуляции представляет собой первую, или фолликулиновую, фазу менструального цикла, а от овуляции до начала очередной менструации — вторую, или лютеиновую, его фазу.

Таким образом, периодическая смена фаз менструального цикла обеспечивается в значительной мере автоматизмом функции системы гипофиз — половые железы.

Приведенная схема гипофизарно-овариальных взаимоотношений хотя и является неполной, но она отражает важное звено системы нейро-гуморальной регуляции и помогает ориентироваться при нормальной менструальной функции и различных ее нарушениях.

Половые железы и гипофиз, непосредственно регулирующие менструальный цикл, тесно связаны функционально не только между собой, но и с гипоталамусом, вегетативной нервной системой, корой головного мозга и другими мозговыми структурами. Так, при удалении гипофиза у животных прекращается половая функция и наступает атрофия половых желез. В свою очередь, половые железы, управляя функциональным состоянием матки, своими гормонами воздействуют на гипофиз и его функцию. Если яичники продуцируют большое количество половых гормонов и концентрация их в крови возрастает, то угнетается и ослабляется гонадотропная активность гипофиза. Такая реакция гипофиза наблю-

дается независимо от того, образуются ли половые гормоны в самом организме, или вводятся в него извне. Уменьшение насыщенности организма половыми гормонами влечет за собой активацию, усиление гонадотропной активности гипофиза. Увеличение продукции гонадотропинов наблюдается в начале менструального цикла, когда количество продуцируемых половых гормонов еще незначительно, при возрастном ослаблении и прекращении функции яичников в климактерическом периоде и при менопаузе, оперативном удалении яичников (кастрации) и т. д., то есть во всех случаях снижения количества половых гормонов. Окислительные процессы яичника в тканевой культуре изменяются, если к культивируемой среде прибавить фолликулостимулирующий гормон гипофиза. Точно такое же влияние оказывают эстрогены на изолированный гипофиз. При введении в организм синтетического «меченого» прогестерона происходит его накопление в паренхиме гипофиза. Денервация яичников или пересадка их в другое место организма не влияет на образование в них половых гормонов под воздействием гонадотропинов гипофиза и обратное действие половых гормонов на секрецию гонадотропинов. Эндокринная регуляция наблюдается и в других отделах половой системы. Так, состояние слизистой матки — эндометрия — определяется гормональными воздействиями яичника. Гетеротопически расположенный эндометрий, лишенный нормальных нервных связей, например, при эндометриозе передней брюшной стенки тоже претерпевает адекватные превращения на протяжении менструального цикла, синхронно с эндометрием, располагающимся в полости матки.

Двусторонние связи между гипофизом, половыми железами и маткой осуществляются не только гуморальным, но и нервным путем.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о большом значении коры головного мозга в осуществлении половой, менструальной и генеративной функции женского организма (Н. Л. Гармашева, 1966; Б. В. Алешин, 1960, 1971; И. И. Бенедиктов, 1966, и др.). Известно, что и половые гормоны влияют на функцию высших отделов центральной нервной системы. Достаточно, например, отметить быстрое наступление сексуального возбуждения при высоком уровне

половых гормонов в организме и на «разгром высшей нервной деятельности» после кастрации (И. П. Павлов).

Гипофиз находится в тесной связи с гипоталамусом, составляя с ним единую функциональную систему (Dörner, 1961; Lauritzen, 1963, и др.). Гормонообразовательная функция гипофиза, в частности, продукция гонадотропных гормонов непосредственно регулируется гипоталамическими ядрами. При воздействии на последние резко нарушается функция гипофиза. Об этом свидетельствуют следующие факты. Сильное стимулирующее влияние на половую функцию оказывает свет. Путем искусственного удлинения светового дня можно добиться, например, преждевременного наступления периода течки у некоторых животных и удлинения периода откладывания яиц у птиц. Если у животных, которых освещают, разъединить гипофиз и гипоталамус перевязкой гипофизарной ножки, то реакция половой функции на свет отсутствует. При повреждении гипоталамуса нередко атрофируются гонады и прекращается половой цикл. Если очаг повреждения локализуется впереди от сосцевидных тел, половой цикл иногда сохраняется, но оплодотворение не наступает. Поражение в области медиальной эминеции приводит к прекращению полового цикла. Наоборот, при двустороннем поражении передней части гипоталамуса наступает перманентная течка, гипертрофия матки и отсутствие желтых тел в яичниках. Так как последующее введение прогестерона восстанавливает у этих животных эстральный цикл, и прекращает продуцирование лютеинизирующего гормона в гипофизе, повреждение гипоталамуса в месте отхождения гипофизарной ножки влечет за собой прекращение полового цикла и атрофию половых органов. Область гипоталамуса, влияющая на регуляцию половых функций, локализуется между медиальной эминенцией и премамиллярными ядрами гипофизарной ножки, через которую импульсы, идущие из гипоталамуса, достигают гипофиза.

Стимуляция электрическим током области межуточного мозга вызывает овуляцию и ложную беременность, следовательно, способствует выработке и отдаче лютеинизирующего гормона. Такой же эффект наблюдается при введении некоторых химических веществ (изониазид, бутазолидин, микротоксин, метразоль, мегамид, соли меди и кадмия и др.) и отсутствует, если препарат при-

меняется после предварительного отсечения гипофизарной ножки (Б. В. Алешин, 1958; Kushima, 1961, и др.).

На основании изложенных данных Hohlweg (1960) построил гипотезу, согласно которой в межуточном мозгу помещается особый нервный «половой центр», регулирующий выработку гонадотропных гормонов гипофизом. Функция этого центра связана с концентрацией половых гормонов в крови. С точки зрения этой гипотезы регуляция полового цикла зависит от взаимодействия яичников и гипофиза и отраженной реакции гипоталамуса на действие овариальных гормонов. Гипоталамус представляет собой совокупность висцеральных центров. Он регулирует размножение и приспособительные реакции организма на изменения внешней и внутренней среды. В свою очередь, гипоталамус находится под контролем вышележащих отделов центральной нервной системы, в частности, коры головного мозга (Л. Г. Тумилович, 1968; В. Г. Филимонов, В. В. Шерстнев, 1969, и др.).

Кора полушарий и ближайшая подкорка, воздействуя на гипоталамус, изменяют функциональный тонус его ядер. Импульсы из гипоталамуса вызывают соответствующие сдвиги в гипофизарном гормонопоэзе, усиливая или ослабляя выработку и выделение гонадотропных гормонов, которые гуморальным путем действуют на яичник, вызывая образование в нем либо эстрогенов, либо гестагенов. Эти гормоны вызывают изменения, соответствующие фазам полового цикла, в матке, влагалище и других органах. Таким образом, система регуляции половой функции включает нервные и гуморальные звенья. Переключение из нервных звеньев происходит в гипофизе и поэтому центрально-нервная регуляция половой функции может быть названа трансгипофизарной. Есть и другой, нервно-проводниковый способ регуляции. При раздражении зрительного нерва крольчихи индукционным током появляется гиперемия матки, увеличивается ее длина и объем, усиливается секреция ее желез. В это время в гипофизе наблюдается значительная активация фолликулостимулирующего центра. В данном случае, реакция матки на раздражение зрительного нерва осуществляется через гипофиз, трансгипофизарно. Если у крольчихи, подвергающейся раздражению зрительного нерва, удалить яичники, а применяемое воздействие продолжать, то матка не подвергается атрофии, как

это бывает при кастрации, а остается набухшей и гиперемированной, как и при наличии яичников. Нейро-гуморальная цепь при этом разорвана в связи с удалением яичников. Гипофизарные гормоны непосредственно на матку не действуют и можно допустить, что импульсы от места раздражения к матке передаются по нервным путям. Возможность нервно-проводникового способа регуляции функции матки, можно подтвердить еще одним экспериментом.

Если слизистую носа крыс-самок раздражать слабым электрическим током, то наступает интенсификация эстрального цикла. Течки становятся чаще и продолжительнее. При рассечении или удалении обонятельных долей мозга эта реакция не наступает. Это свидетельствует о том, что усиление эстрального цикла связано с возбуждением обонятельного анализатора. Как и в предыдущем опыте, кастрация не влияет на ритмическую смену фаз влагалищного цикла при условии, что раздражение обонятельного анализатора продолжается (Б. В. Алешин, 1966).

Известно, что удаление коры обоих полушарий у крыс не препятствует течению полового цикла, который восстанавливается через 2—3 недели после операции. У таких животных возможно наступление нормальной беременности, родов и последующей лактации. Беременность и роды возможны также в условиях денервации матки, разрушения симпатической пограничной цепочки и даже экстирпации спинного мозга. Эти факты свидетельствуют о возможности автономного функционирования системы гипоталамус — гипофиз — яичник — матка. Взаимосвязь звеньев указанной системы осуществляется при этом преимущественно эндокринным путем. Благодаря связям с высшими отделами центральной нервной системы, в частности, с корой головного мозга, через гипоталамус и непосредственно, а также через промежуточные соматические и висцеральные связи, система гипоталамус — гипофиз — яичник — матка перестает быть автономной, включаясь в весь сложный комплекс целостного организма и, таким образом, участвуя во всех процессах, направленных на сохранение гомеостаза в организме (рис. 1). Для обеспечения физиологической регуляции менструального цикла необходимо нормальное взаимодействие в комплексе матка — яичник — гипофиз — гипоталамус — высшие от-

делы центральной нервной системы. Однако не все прямые и обратные связи этого сложного комплекса достаточно изучены, что ограничивает диагностические и терапевтические возможности. Различные воздействия на матку влияют на многие функции организма. Афферентные сигналы, поступающие из матки, способны изменять гонадотропную активность гипофиза. При длительном раздражении интерорецепторов матки в эксперименте наблюдается увеличение продукции фолликулостимулирующего гормона гипофиза, что приводит к учащению и увеличению продолжительности течки у животных (О. П. Лисогор, 1955, и др.). Для нейро-эндокринных механизмов регуляции полового цикла необходимы адекватные интерорецептивные сигналы, исходящие из матки. После удаления матки у женщины обычно вскоре начинают отмечаться признаки ослабления, а в дальнейшем и выпадения функции половых желез.

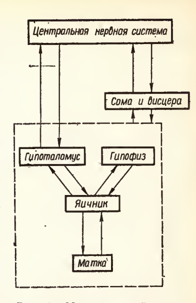


Рис. 1. Место половой системы в комплексе, обеспечивающем гомеостаз в организме.

Воспалительные и другие патологические процессы, возникающие в матке, могут нарушать ее интерорецептивные связи и приводить к возникновению и развитию различных функциональных расстройств. Известно, что после выскабливания полости матки очередной менструальный цикл часто наступает через обычный для данной женщины срок. Это дает основание предположить, что как искусственное удаление функционального слоя эндометрия, так и естественное его отторжение во время менструации, стимулирует очередной менструальный цикл.

Продуцирование половых гормонов яичником происходит под влиянием гонадотропных гормонов, вырабатываемых гипофизом. Фолликулостимулирующий гормон

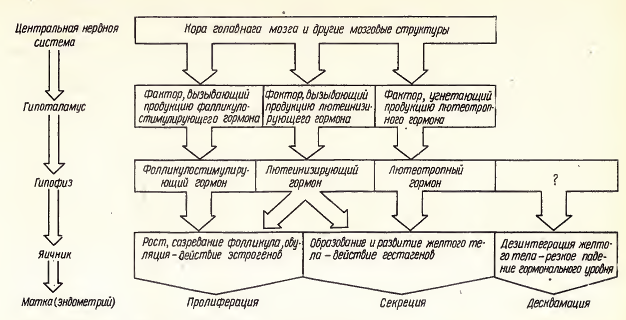


Рис. 2. Схема нейро-гуморальной регуляции менструального цикла.

вызывает рост фолликула, лютеинизирующий способствует созреванию фолликула, его разрыву (овуляции), образованию и развитию желтого тела. Лютеотропный гормон поддерживает существование желтого тела. Гипоталамус управляет деятельностью гипофиза при помощи факторов, которые вызывают продуцирование фолликулостимулирующего гормона, стимулируют продукцию лютеинизирующего гормона и угнетают выработку лютеотропного гормона (пролактина). Упрощенная схема нейро-гуморальной регуляции менструального цикла приведена на рис. 2.

Гипофиз, гипоталамус и другие мозговые структуры взаимосвязаны не только гуморальным путем, но вероятно, и при помощи их нервнорецепторных образований, которые способны воспринимать и перерабатывать информацию, поступающую из внешней и внутренней среды (Martini, 1967).

Кора головного мозга и другие мозговые образования действуют на гипоталамус нервным и гуморальным путем (Б. В. Алешин, 1960; Dörner, 1961, и др.).

Изложенные упрощенные представления о нейро-эндокринной регуляции необходимы практическому врачу для квалифицированного распознавания нарушений менструального цикла и назначения адекватного гормонального лечения.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В настоящее время известно, что дисфункциональные маточные кровотечения начинаются либо вследствие быстрого падения концентрации половых гормонов в организме женщины, или в результате длительного существования однообразного гормонального уровня.

Если женщине после кастрации в течение нескольких дней назначать эстрогены, то у нее искусственно воссоздается первая фаза менструального цикла. При достаточной дозе и продолжительном введении эстрогенных препаратов достигается полная пролиферация эндометрия. После назначения гестагенных препаратов можно получить вторую фазу менструального цикла. Если пре-

кратить введение гестагенов, концентрация их в организме быстро снижается. При этом начинается маточное кровотечение с отторжением функционального слоя эндометрия (Allen, 1927, и др.).

Если здоровой женщине с регулярно наступающей менструацией назначить перед началом менструации достаточные дозы гестагенов, то кровотечение будет предотвращено и не наступит до тех пор, пока не отменят введение гормона желтого тела и резко не снизится его уровень в организме. При назначении гестагенов вместе с эстрогенами или только эстрогенов удлиняется межменструальный период. На основании этого появилось предположение, что в результате падения высокого гормонального уровня в организме женщины начинается менструальное кровотечение с отторжением эндометрия до базального слоя. Непосредственное наблюдение за эндометрием, пересаженным в переднюю камеру глаза обезьяны (Markee, 1940), а в дальнейшем кольпоскопические и гистологические исследования при влагалищном эндометриозе показали, что непосредственно перед менструацией наступает выраженное сморщивание эндометрия, обусловливающееся сужением сосудов и уменьшением отечности спонгиозного слоя. Если в условиях эксперимента на кастрированной обезьяне гормональный уровень снижать постепенно, например на 1/10 дозы ежедневно, то распада эндометрия не происходит, а наступает постепенное обратное его развитие без отторжения функционального слоя. При более быстром ежедневном уменьшении количества вводимых гормонов начинается отторжение эндометрия с маточным кровотечением. Накануне менструации падает гормональный уровень в связи с быстрым обратным развитием желтого тела. При этом наступает уменьшение проницаемости стенок сосудов, сморщивание эндометрия, нарушение питания и обменных процессов в нем (Burger, 1960, и др.).

При снижении уровня эстрогенов происходит замедление кровотока в сосудах, повышение давления внутри капилляров, что способствует их разрыву и наступлению кровотечения.

Отторжение эндометрия наблюдается при быстром падении концентрации гестагенов и эстрогенов и резком снижении в организме уровня других биологически ак-

тивных стероидов (например, гормонов коры надпочечников). Установлено, что кровотечения, которые возникают при падении концентрации половых или других стероидных гормонов, не связаны с особенностями морфологического строения эндометрия и могут наблюдаться даже при атрофическом его состоянии (Е. М. Вихляева, 1966; Zondek, 1954, и др.).

Сморщивание эндометрия перед десквамацией наступает в результате уменьшения количества жидкости в спонгиозном слое вследствие понижения проницаемости сосудов. Одновременно усиливается извитость спиральных артерий, увеличиваются их просветы, лейкоциты выходят из сосудов в окружающие ткани. При гистологическом исследовании эти изменения напоминают воспалительную лейкоцитарную инфильтрацию. Отдельные участки эндометрия подвергаются ишемии, а затем гиперемии. По-видимому, это связано со спазмом сосудов и последующим их расширением. Происходит сморщивания слизистой, где образуются субэпителиальные гематомы и ограниченные некрозы. Появляется кровотечение, при котором функциональный слой отторгается. Десквамации способствует и усиленное сокращение мышечного слоя матки, которое, возможно, связано с ослаблением тормозящего действия на мускулатуру матки гормона желтого тела после падения его уровня в предменструальном периоде. Такой же механизм возникновения кровотечения имеет место при однофазных, ановуляторных циклах нормальной или измененной продолжительности, атрезиях фолликула или желтого тела на различных стадиях их развития. Это кровотечение, клинически не отличающееся от кровотечения при менструации, начинается под влиянием быстрого обратного развития фолликула и связано с резким падением уровня эстрогенов в организме женщины. Такова же этиология и послеовуляционных кровотечений — падает уровень эстрогенов после разрыва фолликула (овуляции) и запаздывает функционирование желтого тела.

Часто наблюдаются функциональные кровотечения, зависящие от длительного существования однообразного или незначительно изменяющегося гормонального уровня.

При резком падении гормонального уровня происходит равномерный распад функционального слоя и до-

вольно быстрое отторжение эндометрия до базального его слоя. При длительном же существовании однообразного или незначительно изменяющегося гормонального уровня наступают очаговые изменения (некрозы) в поверхностных слоях слизистой матки, приводящие к неравномерному, беспорядочному разрушению функционального слоя и длительному кровотечению. Пролонгированный однообразный эстрогенный уровень способствует снижению чувствительности эндометрия к эстрогенам. Гормональная концентрация не предотвращает распад эндометрия.

С целью сохранения эндометрия и предупреждения кровотечения необходимо постоянно повышать гормональную насыщенность (О. Н. Савченко, 1967; Paola, 1961, и др.).

В зависимости от силы сокращения мышц матки изменяется количество крови, теряемой при дисфункциональном кровотечении и менструации.

Таким образом, появление дисфункционального кровотечения может быть связано с резким падением достаточно высокой гормональной концентрации (Withdrawal-bleeding, Entzugsblutung) или с длительным существованием однообразного, почти не изменяющегося гормонального уровня в организме женщины (Breakthrough-bleeding, Durchbruchsblutung).

Тонкие биохимические, ферментативные процессы, циклически происходящие в эндометрии и, возможно, играющие большую роль в возникновении и регулировании менструального цикла, изучены еще недостаточно.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ЭСТРОГЕНЫ

В организме женщины вырабатывается несколько гормонов эстрогенного действия, из которых наиболее изучены эстрон, эстриол и эстрадиол. По химической структуре эстрогены близки гормонам желтого тела, коры надпочечников и мужским половым гормонам. Все они имеют в основе стероидное кольцо и отличаются лишь строением боковых цепей. Поэтому эстрогены отно-

сят к стероидным гормонам, стероидам. Название «эстрогены» происходит от «эструс» — течка. Эстрогены — вещества, вызывающие течку.

Эстрогены у небеременной женщины образуются преимущественно в яичниках, в клетках теки фолликулов, хотя некоторое их количество выделяет и кора надпочечников. При оперативном удалении половых желез кора надпочечников может в некоторой мере компенсировать их эстрогенообразовательную функцию. Яичники продуцируют в сутки в среднем 0,25—0,35 *мг* первичного эстрогена — эстрадиола 17β. Наибольшее количество его выделяется в период между 10—22 днями цикла, наименьшее — в начале и в конце цикла. Всего в течение цикла яичниками вырабатывается около 10 *мг* эстрогенов (К. Н. Жмакин, 1960, и др.). Количество эстрогенов, которое выделяется в течение суток с мочой, в начале нормального менструального цикла возрастает медленно, в середине цикла быстро повышается, после овуляции понижается, а затем постепенно повышается. Таким образом, графически выделение эстрогенов с мочой на протяжении цикла можно изобразить в виде двух волн. Максимум первой волны отмечается непосредственно перед овуляцией и совпадает с самым высоким уровнем гонадотропинов. Вершина второй волны выделения эстрогенов совпадает со временем расцвета желтого тела (21—23-й день цикла). В крови на протяжении цикла определяется мало эстрогенов. Они начинают обнаруживаться только с 12-го дня, количество их затем неуклонно нарастает и резко падает перед самой менструацией (Hoffmann, 1959, и др.). Некоторое количество эстрогенов находят в тканях яичка, а также в моче мужчин.

Под влиянием эстрогенов, продуцируемых яичником, в период полового созревания происходит рост и развитие половых органов. Эстрогены вызывают регенерацию, рост и пролиферацию эндометрия в первую половину менструального цикла. Они оказывают влияние на циркуляторные и обменные процессы в женском организме.

Если при назначении эстрогенов имеет место тормозящее действие на гонадотропную активность гипофиза, то после отмены эстрогенов и падении их концентрации в организме гонадотропная активность гипофиза растор-

маживается и может стать даже выше исходной (феномен отдачи, растормаживания, rebound-effect, Rückschlag — Phänomen, Hohlweg).

Эстрогены влияют и на яичник, благоприятствуя росту фолликулов (Fluhman, 1944, и др.), развитию яйцеклетки и функционированию желтого тела.

В зависимости от количества эстрогенов в организме, наступают изменения в коре надпочечников. При увеличении количества эстрогенов толщина коры надпочечников увеличивается. Надпочечники гиперемируются, в них повышается количество липоидов. После кастрации наблюдается обратное развитие коры надпочечников, которое предотвращается введением эстрогенов. Обратное развитие надпочечников не наблюдается при кастрации гипофизэктомированных животных (Selye, 1949, и др.).

Эстрогены оказывают прямое и непрямое (через переднюю долю гипофиза) стимулирующее влияние на функции поджелудочной и щитовидной желез (Н. С. Бакшеев и М. М. Ганич, 1964; М. Юлес и И. Холло, 1967; Ufer, 1959, и др.). Так увеличивается в размерах щитовидная железа при половом созревании, ко времени менструации, при беременности и после кастрации. Гиперфункция щитовидной железы встречается у женщин чаще, чем у мужчин. Исследования показали, что малые дозы эстрогенов стимулируют функцию щитовидной железы, однако, при длительном введении больших доз железа находится в состоянии покоя. По-видимому, действие эстрогенов осуществляется через переднюю долю гипофиза, так как указанные явления не наблюдаются у гипофизэктомированных животных. В свою очередь, функция щитовидной железы оказывает сильное влияние на деятельность яичника. Малые дозы тироксина ускоряют созревание фолликулов, при этом повышается чувствительность яичника к гонадотропинам. Большие дозы тироксина угнетают созревание фолликулов.

Эстрогены, как и андрогены, обладают выраженным анаболическим действием, увеличивают синтез белков и задержку азота в организме. Эстрогены оказывают влияние на рост скелета, особенно в период полового созревания, возможно, посредством воздействия на уровень и обмен кальция в крови. Они регулируют обмен липоидов в организме, предохраняя его от развития атеросклероза (Davis, Jones, 1962, и др.).

Эстрогенные гормоны влияют и на водный обмен, что проявляется лабильностью его на протяжении всего времени расцвета функции женских половых желез, циклическими колебаниями веса женщины, связанного с изменениями содержания воды в организме на протяжении менструального цикла. Незначительное повышение веса наблюдается перед овуляцией и более значительное — накануне менструации. При этом повышается содержание воды в интерстициальной ткани, у некоторых женщин появляются скрытые отеки, ощущения напряжения и полноты. Задержка воды в организме связана с повышением проницаемости сосудов и усиленным антидиуретическим явлением задней доли гипофиза. Эстрогены в комбинации с гестагенами довольно значительно повышают проницаемость сосудов (М. Юлес и И. Холло, 1967; Hoffmann, 1959, и др.).

Клинические и экспериментальные исследования указывают, что эстрогены, при дополнительном влиянии гормона желтого тела вызывают в половом аппарате беременной не только процессы гипертрофии и гиперплазии мышечной и соединительной ткани, но и значительные биохимические изменения, направленные на обеспечение достаточного энергетического уровня в родах. Недостаток эстрогенов в организме беременной может тормозить процессы гипертрофии и гиперплазии мышечных волокон, что ведет к недоразвитию матки и слабости родовой деятельности. Эстрогены во время беременности способствуют накоплению контрактильных белков (актина и миозина) почти в 2 раза и увеличивают запасы фосфорных соединений, которые влияют на использование углеводов работающей мышцей. Эстрогены стимулируют мобилизацию гликогена из депо и фиксацию его мышцей матки. Повышается уровень содержания глюкозы в крови беременной и в мышце матки. Параллельно накоплению углеводов и фосфорных соединений наблюдается закономерное повышение креатина, важного компонента энергетических процессов работающей мышцы. Под действием эстрогенов изменяются биоэлектрические процессы в матке. Создающаяся при этом оптимальная концентрация ионов калия связана с идеальным порогом раздражения, хорошей способностью проводимости раздражения, что обеспечивает нормальную спонтанную динамику матки и хорошую реактивность ее к окситоцину (Н. С. Бак-

шеев, 1960). Под действием эстрогенов усиливается шеечная и трубная секреция. Они оказывают выраженное действие и на функцию вегетативной нервной системы, что выявляется при циклических изменениях на протяжении нормальных и патологических менструальных циклов, и в климактерический период. В первую фазу цикла преобладает парасимпатический тонус, о чем свидетельствуют более низкая температура, падение основного обмена, понижение частоты пульса, возбудимость дыхательного центра, относительное уменьшение содержания сахара крови. Количество лейкоцитов уменьшено, несколько повышено количество лимфоцитов и эозинофилов. С наступлением овуляции под влиянием действия гормона желтого тела больше проявляется парасимпатическая регуляция.

При введении малых и средних доз эстрогенов повышается сопротивляемость организма к инфекциям (О. Н. Савченко, 1967, и др.).

Вещества, которые способны нейтрализовать и блокировать специфическое действие эстрогенов на половые органы и молочные железы, называются антиэстрогенами. К ним относятся прогестерон, андрогены и некоторые другие гестагены и стероиды.

ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Эстрогенные препараты выпускает промышленность в виде разнообразных лекарственных форм. В зависимости от характера и продолжительности действия применяют масляные растворы, кристаллические суспензии для парентерального введения, таблетки (сублингвально и внутрь), специальные таблетки для подкожной имплантации, а также масляные и спиртовые растворы для местного применения. Для внутримышечного введения обычно используют эфирные соединения эстрогенов, которые медленно расщепляются в организме и поэтому действуют более длительно.

Применение эстрогенов в виде таблеток сублингвально предупреждает быстрое разрушение их в печени, так как всосавшееся вещество не сразу попадает в систему портальной вены. Доза эстрогенов для сублингвального

применения должна быть в 3—4 раза больше парентеральной дозы. Поскольку для сублингвального введения применяют неэфирные соединения эстрогенов, разрушение их в организме наступает быстрее и длительность действия обычно не превышает суток.

Прием эстрогенов в виде таблеток внутрь наиболее удобен для больной, однако при этом введении сильнее выражены побочные действия препаратов (тошнота, рвота, головная боль и др.).

Поскольку эстрогены оказывают значительное действие на кровенаполнение, тургор и регенерацию слизистой влагалища, их используют и для местного применения при кольпитах, эрозиях и различных дистрофических процессах слизистой влагалища и наружных половых органов у женщин с возрастным или патологическим понижением функции яичников, а также для подготовки к пластическим вагинальным операциям у женщин пожилого возраста. Для этого во влагалище вводят тампоны, пропитанные мазью или линиментом, содержащим небольшое количество эстрогенов (Luz, 1960; Quinlivan, 1965, и др.). Иногда для получения местного действия во влагалищном эпителии и окружающих тканях вводят небольшие дозы эстрогенов в паравагинальную клетчатку. Малые дозы эстрогенов, вызывающие выраженное благоприятное местное действие, при кратковременном применении не оказывают заметного действия на пролиферацию эндометрия.

Эстрогены и другие половые гормоны в виде спиртовых растворов, мазей и кремов 0,1—0,25% концентрации для местного применения используют и в дерматологии при лечении нарушений роста волос (А. С. Гусарова, 1966, и др.), нейродермитов, экземы и т. д. (И. Н. Винокуров, Ю. К. Скрипкин, 1966, и др.).

Дозируют эстрогены в единицах действия (ед.), мышиных единицах (МЕ) или в миллиграммах. Мышиная единица действия — это наименьшее количество эстрогенного препарата, которое способно вызвать течку у кастрированной белой мыши. Активность некоторых препаратов эстрогенного действия, например, фолликулина, составляет 10 000 МЕ в 1 *мг* вещества, более активные препараты могут содержать 20 000 МЕ в 1 *мг* (например, эстрадиол-дипропионат). При лечении эстрогенными препаратами необходимо иметь в виду и общее количество

данного препарата, которое способно вызывать полную пролиферацию атрофического эндометрия, кастрированной женщины. Общая доза, вызывающая полную пролиферацию эндометрия, соответствует приблизительно количеству препарата, рекомендуемому на 1 курс лечения. Однако больным с различными формами половых функциональных нарушений, приводящими к кровотечениям, не требуется назначать все количество эстрогенов, необходимое для полной пролиферации эндометрия (дисфункциональное кровотечение не возникает при полном отсутствии эндогенных половых гормонов).

Эстрогены используют иногда при лечении коронарных расстройств, различных аритмий, васкулитов и других сердечно-сосудистых заболеваний, которые, по мнению Б. М. Прозоровского, И. Л. Герасимовой и др. (1963), в некоторых случаях связаны с нарушениями функции яичников.

Приводим некоторые препараты эстрогенного действия и их дозы, рекомендуемые в справочных руководствах.

Фолликулин (эстрон), масляный раствор (Sol. Folliculini oleosae), в ампулах по 1 *мл* (5000 или 10 000 ед.), вводят внутримышечно 1 раз в день, 15—20 инъекций на курс. Фолликулин, производимый в Болгарии, называется прогивалом (Progivalum), он выпускается по 10 000 и 50 000 ед. в 1 ампуле.

Эстрадиол-дипропионат, масляный раствор (Sol. Oestradioli dipropionici), синтетический препарат, активность его в 2 раза больше фолликулина. В ампуле 1 *мл* 0,1% раствора, в 1 *мл* содержится 1 *мг* вещества или 20 000 ед. (вводится внутримышечно по 1 *мл* 1 — 2 раза в неделю).

Синэстрол, синтетический препарат с активностью 10 000 ед. в 1 *мг*, выпускают в виде 0,1% масляного раствора (Sol. Synoestroli oleosae), по 1 *мл* в ампуле, вводят внутримышечно по 1 *мл* в день, 15—20 инъекций на курс. Есть синэстрол в ампулах и в 1 % и 2% растворе по 1 *мл*. Синэстрол в таблетках выпускают по 1 *мг*, его назначают по 1 таблетке 2 раза в день внутрь в течение 2 недель.

Диэтилстильбэстрол (Diaethylstilboestrolum), синтетический эстроген с активностью 20 000 ед. в 1 *мг*. Выпускают в виде 0,1% масляного раствора для внутримышечного введения по 1 *мл* 1 раз в день в течение 2 недель. Для приема внутрь диэтилстильбэстрол выпускают в таблетках по 1 *мг*, принимают по 1 таблетке в день.

Кроме того, диэтилстильбэстрол производят и в таблетках для имплантации в подкожную жировую клетчатку. В одной такой таблетке 0,02 *г* вещества.

Диэтилстильбэстрол-пропионат (Diaethylstilboestrolum propionicum), синтетический препарат, активность — 20 000 ед. в 1 *мг* вещества, выпускают в виде 0,5% масляного раствора в ампулах по 1 *мл*. Обладает более продолжительным действием, чем диэтилстильбэстрол и поэтому его применяют по 1 *мл* 1 раз в 5 дней.

Диенэстрол-ацетат (Dienoestrolum acetatum), синтетический препарат, близок по действию диэтилстильбэстролу, активность его — 10 000 ед. в 1 *мг*, выпускают в 0,1% масляном растворе в ампулах по 1 *мл* и вводят внутримышечно по 1 *мл* 1 раз в день. Препарат выпускают также и в таблетках по 1 *мг*. Диенэстрол-ацетат является весьма активным синтетическим эстрогенным средством, при введении его не наблюдается побочных действий.

Димэстрол (Dimoestrolum), синтетический препарат, обладающий такими же свойствами, как синэстрол, диэтилстильбэстрол, хотя отличается от них по химической структуре. Препарат пролонгированного действия, 0,6% масляный раствор его вводят внутримышечно 1 раз в неделю или в 2 недели в количестве 2 *мл*. Такая доза соответствует 24 000 ед. Действие проявляется через несколько дней после инъекции.

Октэстрол (Octoestrolum), синтетический препарат, выпускают в таблетках по 1 *мг*, что соответствует 10 000 ед.

Агофоллин (Agofollinum) — эстрадиол-бензоат, импортный препарат, выпускают в ЧССР, в виде драже по 0,001 *г* и 0,0001 *г* для приема внутрь и в ампулах.

Акрофоллин (Acrofollinum), синтетический эстрадиол — 17-монопропионат. Выпускают в ВНР, в ампулах по 0,1 *мг* (1000 ед.), 1 *мг* (10 000 ед.) и 5 *мг* (50 000 ед.), а также в таблетках по 0,1 *мг* и 0,5 *мг*.

Микрофоллин (Microfollinum), этинилэстрадиол, производят в ВНР. Выпускают в таблетках по 0,01 *мг* (0,00001) и по 0,05 *мг* (0,00005) для приема внутрь.

Этинилэстрадиол (Ethiniloestradiolum) выпускают в ЧССР, в таблетках для сублингвального применения по 10 и 50 *мг*.

Зарубежные эстрогенные препараты чаще всего выпускают под фирменными названиями, например, прогинон, менформон, овоциклин, линораль, фолликозид,

овестин, эстрораль, фармацироль, эстромон и т. д. Обычно в инструкциях приводят названия, отражающие химическую природу препаратов.

Противопоказаниями к назначению эстрогенных препаратов являются доброкачественные и злокачественные новообразования половых органов и молочных желез, состояния после операции по поводу этих заболеваний, нормально протекающая беременность, острые воспалительные заболевания половых органов, гиперэстрогенная климактерическая фаза, заболевания печени и почек.

ГЕСТАГЕНЫ

Гормон желтого тела (лютеогормон, прогестерон) и вещества, обладающие таким действием как гормон желтого тела, называют гестагенами. Прогестерон, как и эстрогенные гормоны, относится к стероидам. Название прогестерона произошло от слияния 2 его синонимов — прогестин и лютеостерон. В организме женщины прогестерон вырабатывает желтое тело яичника, плацента, а также кора надпочечников.

В период расцвета функции желтого тела продуцируется 30—50 *мг* прогестерона в день, а в течение всей лютеиновой фазы цикла — 100—200 *мг*. Концентрация прогестерона в крови с 7-го по 21-й день цикла равна 0,025—0,05 γ в 1 *мл* плазмы. Незадолго до менструации уровень его резко снижается (до 0,009 γ в 1 *мл* плазмы). Прогестерон может депонироваться в тканях, особенно в подкожной жировой клетчатке. Известно, что большие дозы прогестерона (1000—1200 *мг*), вводимые внутримышечно, не оказывают существенного влияния на уровень гормона в крови. Концентрация его после такой инъекции стойко держится в пределах 0,039—0,268γ, в среднем 0,142 γ в 1 *мл* плазмы (К. Н. Жмакин, Е. М. Вихляева, 1966, и др.). Чувствительными методами исследования обнаруживается прогестерон в яичниковой ткани уже с 10-го дня цикла, то есть до разрыва фолликула. К 16-му дню цикла количество его в яичнике достигает максимума и держится примерно на одном уровне до 24-го дня, а затем перед менструацией резко падает. В крови прогестерон обнаруживается в более поздние сроки, но до овуляции. Это свидетельствует о том,

что деление цикла на фолликулиновую и лютеиновую фазы в значительной мере условно, так как оба гормона имеются в организме практически на протяжении всего цикла. Прогестерон образуется в яичнике, по-видимому, в клетках гранулезы.

Гормон желтого тела в мочу не попадает, а выделяется в виде продукта его распада — прегнандиола. Количество прегнандиола составляет приблизительно $\frac{1}{5}$ от всего образовавшегося или введенного в организм прогестерона.

Корой надпочечников, особенно при некоторых патологических состояниях, вырабатывается значительное количество прогестерона. Об этом можно судить по количеству прегнандиола, выделяемого с мочой. Прогестероноподобным действием обладают и гормоны коры надпочечников, например, дезоксикортикостерон, тестостерон и другие андрогены, которые в организме могут превращаться в прогестерон. Некоторое количество гормона желтого тела вырабатывается мужской половой железой — яичком и в норме всегда имеется в организме мужчины. Разрушение прогестерона происходит преимущественно в печени и, в меньшей мере, почках.

Продукт метаболизма прогестерона — прегнандиол, выводится в основном с мочой, а также с калом и через легкие.

За единицу действия гормона желтого тела приняли 1 *мг* чистого прогестерона.

Действие прогестерона на слизистую матки всегда связано с предварительной подготовкой эндометрия эстрогенными гормонами. Поэтому при введении гестагенов их лучше сочетать с небольшими количествами эстрогенов (5—10 : 1). Большие дозы эстрогенов тормозят секреторную функцию желез слизистой матки, хотя совсем ее не подавляют. Прогестерон тормозит пролиферацию эндометрия, которая вызывается действием эстрогенов. Экспериментально введенные большие дозы могут давать выраженную пролиферацию слизистой матки. При дальнейшем введении прогестерона наступают секреторные превращения слизистой матки. Итак, гестагены в больших дозах могут давать и эстрогеноподобный эффект (Hoffmann, 1959, и др.).

При длительном применении прогестерона тормозится образование фолликулостимулирующего гормона в пе-

реднеи доле гипофиза и созревание фолликула. Отмечено, что эффект действия прогестерона на переднюю долю гипофиза зависит от уровня эстрогенов в организме женщины.

ПРЕПАРАТЫ ГЕСТАГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Как и эстрогенные препараты, гестагены выпускает промышленность в различных лекарственных формах: для парентерального введения в виде масляных растворов, водных суспензий, таблеток для имплантации в подкожную клетку, а также в виде таблеток для приема внутрь, под язык и ректальных свеч.

Ниже приводятся некоторые препараты гестагенного действия.

Прогестерон (Progesteronum) в 0,5%, 1% или 2,5% масляном растворе в ампулах по 1 *мл*. Масляный раствор прогестерона вводят внутримышечно по 1—2 *мл*. Он быстро разрушается в организме. Поэтому препарат следует вводить ежедневно.

Аголютин (Agolutinum) производят в ЧССР. Соответствует нашему прогестерону. Применяют в масляном растворе в ампулах по 5 и 10 *мг* для парентерального введения. Аголютин выпускают и в свечах по 5 *мг* для ректального введения.

Оксипрогестерон-капронат (Oxyprogesteronum capronicum), синтетический аналог прогестерона, оказывающий пролонгированное действие. Выпускают в виде 12,5% масляного раствора в ампулах по 1 *мл*. Однократно введенный оксипрогестерон-капронат оказывает действие в течение 1—2 недель.

Прегнин (Pregninum) (синонимы палютрон, прогестерал, этистерон и др.), по химическому составу представляет собой 17-α-этинилтестостерон. Выпускают в таблетках по 0,005 *г* (5 *мг*) для сублингвального применения по 2 таблетки 3 раза в день.

Прегнорал (Pregnoralum), производят в ЧССР, аналогичен прегнину. Выпускают в таблетках по 0,005 *г* (5 *мг*). Применяют под язык или внутрь. Приводим некоторые фирменные названия гестагенов, вырабатываемых за рубежом: примолют, оргастерон, оргаметрил, гестанон, дуфастон, пролютон, прогестин, лютоциклин, лютрен, лютеозид и др.

АНДРОГЕНЫ

Андрогенами называют мужские половые гормоны, а также обладающие их свойствами естественные и искусственные химические соединения. Относятся андрогены к стероидным гормонам. Андрогены применяют при лечении больных с дисфункциональными маточными кровотечениями пожилого возраста. При этом их используют как самостоятельно, так и в различных сочетаниях с эстрогенами и гестагенами.

Небольшое количество андрогенов в норме имеется и в организме женщины. Роль андрогенов в женском организме еще полностью не выяснена, однако доказано их действие на состояние белкового обмена. Необходимое соотношение женских половых гормонов и андрогенов обеспечивают физиологические регуляторные механизмы.

При назначении андрогенных препаратов следует учитывать особенности их действия на организм женщины.

Андрогены тормозят образование филликулостимулирующего гормона в передней доле гипофиза и таким образом косвенно оказывают антиэстрогенное действие, угнетая развитие фолликула в яичнике. Повышается образование лютеинизирующего гормона под действием больших доз андрогенов, то есть оба действия синергичны эффекту эстрогенов. Андрогены обладают не только косвенным антиэстрогенным действием через гипофиз, а и прямым антиэстрогенным. Так, назначение 25 *мг* тестостерон-пропионата блокирует эстрогенное действие 0,5 *мг* эстрадиола, что видно по состоянию слизистой влагалища и эндометрия. Введение андрогенов при наличии атрофической слизистой влагалища вызывает некоторое пролиферативное действие (андрогенная пролиферация). На атрофический эндометрий андрогены не действуют. Если его пролиферация вызвана предварительным действием эстрогенов, то последующее назначение андрогенов вызывает начальные секреторноподобные превращения слизистой матки, что по-видимому, объясняется близким химическим родством андрогенов и гестагенов. Кроме того, андрогены способствуют сокращению мускулатуры матки и ее сосудов, что следует помнить при назначении их женщинам с дисфункциональным кровотечением.

Безопасной и переносимой дозой андрогенов считают 100—150 *мг* тестостерона, введенного в организм женщины в течение месяца. При повышении месячной дозы до 250 *мг* у некоторых больных могут наблюдаться побочные действия (акне, осиплость голоса, гирзутизм и др.). При введенной дозе 500 *мг* в месяц, как правило, наблюдается прекращение функции яичников и выраженное оволосение (Hoffmann, 1959). Некоторые авторы (Gitsch, 1961) считают, что побочные действия андрогенов проявляются при назначении 300 *мг* препарата в месяц, хотя могут наблюдаться и при дозе 150—200 *мг*. Вводят и более высокие дозы, например 900 *мг* тестостерона-пропионата в первый месяц, а затем на протяжении трех последующих месяцев по 350 *мг* в месяц при лечении железисто-кистозной гиперплазии у женщин климактерического возраста. Авторы отмечают, что побочные явления выражены слабее при назначении андрогенов женщинам климактерического возраста (Heczko, Ricanek, 1966, и др.).

ПРЕПАРАТЫ АНДРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

Тестостерон-пропионат (Testosteronum propionicum), мужской половой гормон, выпускают в масляном растворе в концентрации 2,5 и 5% для парентерального (внутримышечного) введения в ампулах по 1 мл.

Тестостерон-фенилпропионат (Testosteronum phenylpropionicum), синтетический андроген пролонгированного действия. Выпускают в 2,5% масляном растворе в ампулах по 1 *мл*.

Метилтестостерон (Methyltestosteronum), синтетический заменитель мужского полового гормона. Выпускают в таблетках для сублингвального применения, по 1 таблетке 2—3 раза в день. Таблетка содержит 0,005 *г* метилтестостерона.

Аговирин (Agovirinum), метилтестостерон, производимый в ЧССР. Выпускают в виде драже по 10 *мг* метилтестостерона.

Тестовирон (Testovironum), масляный раствор сложного эфира пропионовой кислоты и мужского гормона, получаемого синтетически. Выпускают в ампулах по 1 *мл*, содержащих 10 *мг* вещества, вводят внутримышечно.

Метиландростендиол (Methylandrostendiolum). Особенностью препарата является его преимущественное действие на обмен веществ и крайне незначительное андрогенное действие. Метиландростендиол выпускают в таблетках, содержащих 10 и 25 *мг* вещества для сублингвального применения, назначают по 10—50 *мг* в сутки ежедневно или через день. Препарат следует применять в случаях необходимости длительного лечения, однако при этом у некоторых больных может наблюдаться усиление роста волос на лице и туловище, увеличение сальности кожи и другие признаки вирилизации. Метандростенолон (Methandrostenolonum), как и метиландростендиол представляет собой андроген с преимущественно анаболическим действием. Выпускают в таблетках по 10 и 50 *мг*, назначают внутрь по 1—2 таблетки 1—2 раза в день перед едой. При длительном лечении дозу уменьшают до 5—10 *мг* в день или через день. Как и при лечении метиландростендиолом, можно назначать длительные (4—8 недель) курсы с последующим перерывом в 1—1,5 месяца. Препарат противопоказан при беременности и острых заболеваниях печени. При длительном применении может появиться нарушение менструального цикла. Оба последние препарата применяют только как средства, повышающие обмен, стимулирующие синтез белка, в результате чего повышается аппетит, улучшается общее состояние больных и сокращается время выздоровления.

Приводим некоторые фирменные названия андрогенов и анаболических веществ, выпускаемые за рубежом. Андрогены: тестовирон, тестозид, андростерон, ультандрен, сустанон и др. Вещества, преимущественно действующие на обмен: дураболин, анаболен, дианабол, примоболан, неостерон и др.

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

Известны три гонадотропные гормона, вырабатываемые передней долей гипофиза.

1. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, FSH, тилакентрин).

2. Лютеинизирующий гормон (ЛГ, LH, гормон, стимулирующий интерстициальные клетки — ГСИК, ICSH, метакентрин).

3. Лютеотропный гормон (ЛТГ, LTH, лактогенный гормон, лактотропный гормон, пролактин).

Кроме того, плодное яйцо в организме беременных женщин и животных в большом количестве вырабатывает вещества с гонадотропным действием, которые в основном и используют для изготовления лечебных препаратов. Это хориальный (хорионический) гонадотропин (ХГ), получаемый из мочи беременных женщин и гормон сыворотки жеребых кобыл (СЖК).

По сравнению с половыми гормонами, гонадотропные гормоны при лечении функциональных маточных кровотечений применяют значительно реже.

Гонадотропные гормоны передней доли гипофиза представляют собой глюкопротеины. Эти гормоны получены в достаточно очищенном виде, что дало возможность экспериментально изучить действие каждого гормона в отдельности (в физиологических условиях имеет место только сочетанное действие гонадотропинов). Гонадотропные гормоны вырабатываются не только в женском, но и в мужском организме. У мужчин их выработка происходит относительно равномерно, постоянно, у женщин — циклически, в соответствии с фазами менструального цикла.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) вызывает у гипофизэктомированных инфантильных животных увеличение веса яичников за счет роста фолликулов и клеток гранулезы. Лютенизирующий гормон при введении гипофизэктомированным инфантильным животным вызывает гипертрофию клеток теки, образование безъядерных глыбок во влагалищном отделяемом — признак эстрогенного влияния, но не действует на клетки гранулезы. У взрослых животных лютенизирующий гормон после удаления гипофиза не может задержать начавшееся обратное развитие желтых тел. Как у самок, так и у самцов лютенизирующий гормон вызывает рост интерстициальных клеток (откуда его второе название ICSH, interstitial cells stimulating hormon). Его считают также «ответственным» за развитие вторичных половых признаков. Когда были получены препараты ФСГ с минимальной примесью лютенизирующего гормона (ЛГ) и его препараты, почти полностью лишенные ФСГ-активности, было установлено, что развитие фолликулов и появление овуляции обусловлено совместным действием ФСГ и ЛГ. Если вводить одновременно оба гормона, то у гипофиз-

эктомированных животных происходит нормальный рост фолликулов, овуляция, развитие желтого тела и развиваются вторичные половые признаки. Некоторые считают, что для функционирования желтого тела необходим еще гормон передней доли гипофиза — лактогенный, лютеотропный гормон (ЛТГ). Однако роль лютеотропного гормона еще не изучена.

О количестве гонадотропных гормонов в организме судят по их выделению с мочой. В детском возрасте выделяется незначительное их количество, в период полового созревания оно постепенно растет, а к моменту наступления половой зрелости наблюдается временный подъем гонадотропинов выше уровня, который держится в генеративном периоде. По мере ослабления функции яичников в климактерическом периоде нарастает количество гонадотропинов в моче. При отсутствии половых гормонов в менопаузе или после кастрации количество гонадотропинов сильно возрастает. Качественный анализ показывает, что в период менопаузы преобладает фолликулостимулирующий гормон.

Существенное повышение уровня гонадотропинов наблюдается между 10 и 15-м днями менструального цикла. Моча здоровой женщины в генеративном периоде содержит приблизительно одинаковые количества фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гонадотропинов.

Большое количество гонадотропинов содержится в крови жеребых кобыл. Интересно, что в моче лошади их нет. Гонадотропины, находящиеся в крови беременных кобыл, оказывают выраженное действие как фолликулостимулирующий гормон передней доли гипофиза. Лютеинизирующее их влияние крайне незначительно. Поэтому изготавливаемый из сыворотки жеребых кобыл препарат — лютеокресцин (Luteocrescinum) применяют как фолликулостимулирующий гормон. Препарат выпускают в сухом виде в ампулах по 300 ед., перед введением растворяют в 2 *мл* прилагаемого к ампуле растворителя и вводят внутримышечно.

Большое количество гонадотропинов содержит моча беременных женщин. Определяют гонадотропины в моче известными биологическими реакциями на беременность. Исследования показали, что передняя доля гипофиза у беременной выделяет меньше гонадотропинов, чем у небеременной женщины, продуцируются гонадотропины

хориальными клетками и клетками децидуальной оболочки. Поэтому гонадотропин, который находят в моче беременных женщин, называют хориальным гонадотропином (ХГ). Большие количества ХГ находят у женщин с токсикозами беременности и у больных с хорионэпителиомой.

При экспериментальном действии ХГ на животных созревают большие фолликулы и интенсивно развивается желтое тело. На клетки гранулезы ХГ не действует. При введении ХГ инфантильным животным в их яичниках не наступают изменения, однако однократное введение очень больших доз ХГ дает некоторый фолликулостимулирующий эффект. Можно сказать, что ХГ оказывает сильное лютеинизирующее действие и почти не обладает фолликулостимулирующим влиянием, то есть действие ХГ больше соответствует действию лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза. Лютеинизирующее влияние ХГ больше проявляется после предварительного действия фолликулостимулирующего гормона. При последовательном введении очищенного ФСГ и ЛГ их действие бывает выражено значительно слабее, чем действие обоих гормонов, назначаемых одновременно и проявляющих синергизм. При введении женщинам терапевтических доз ХГ в начале менструального цикла не отмечается роста фолликулов. Если же назначить ХГ после действия ФСГ или одновременно с ним, то наблюдается усиленное созревание фолликулов и образование желтых тел. Введенный ХГ в период расцвета функции желтого тела продлевает его существование, но не оказывает действия на желтое тело, находящееся в стадии обратного развития. Промышленность выпускает ХГ в виде препарата — хорионический гонадотропин, хориогонин (Gonadotropinum chorionicum, Choriogoninum), получаемый из мочи беременных женщин. Препарат расфасован в сухом виде в ампулах по 500, 1000 и 1500 ед. В растворенном виде препарат нестоек, поэтому его растворяют непосредственно перед употреблением в прилагаемом в ампулах растворителе (2 *мл* изотонического раствора поваренной соли) и вводят внутримышечно. Применяют хориогонин при необходимости замещения действия лютенизирующего гормона передней доли гипофиза.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

При обосновании и проведении гормонального лечения дисфункциональных маточных кровотечений необходимо помнить о возможности нежелательных, вредных последствий в результате неправильного, ошибочного использования гормональных препаратов.

Половые гормоны, как и все другие стероидные гормоны, помимо специфического эндокринного эффекта, оказывают действие и на центральную нервную систему.

Известно, что эстрогены, назначаемые в первую фазу цикла, уже в средних дозах задерживают или подавляют овуляцию. Эстрогены, независимо от того, вырабатываются ли они в организме, или вводятся извне в виде лекарственных препаратов, тормозят гонадотропную активность гипофиза. Это их свойство играет большую роль в регуляции половой системы и в обеспечении гомеостаза в женском организме. В результате введения эстрогенов в организм, а затем прекращения их поступления наступает угнетение гонадотропной функции гипофиза, сменяемое ее повышением. При этом функциональная активность гипофиза может превысить исходную (rebound-effect). Но у женщины с неустойчивым менструальным циклом гонадотропная функция гипофиза и после прекращения введения эстрогенов может остаться ослабленной. Изменения в гипофизе могут носить необратимый характер. При назначении достаточно больших доз эстрогенов в течение продолжительного времени можно получить полное прекращение гонадотропной активности гипофиза, а также одновременное тяжелое нарушение продуцирования других тропных гормонов — полное выключение тропных функций гипофиза, так называемую гормональную гипофизэктомию. На вопрос, какие дозы эстрогенов следует считать «достаточно высокими» ответить трудно, так как всегда нужно учитывать возможность измененной чувствительности организма к этим гормонам (Hohlweg, 1960). Так, при длительном введении эстрогенов наступает торможение функции передней доли гипофиза, а затем, ослабление и, наконец, прекращение угнетающего действия эстрогенов. Способность организма к восстановлению чувствительности к эстрогенам, как это пока-

зано в экспериментах на животных, варьирует. Доза эстрогенов, необходимая для регенерации и полной пролиферации эндометрия у кастрированной женщины, составляет 20 *мг* фолликулярного гормона (Gitsch, 1961). Поскольку при лечении дисфункциональных маточных кровотечений мы всегда имеем дело с больными, у которых функция яичников не выключена полностью, а только нарушена (часто в совсем незначительной степени), необходимая для лечения доза должна быть индивидуальной.

Эта доза всегда меньше указанного количества эстрогенов, требующегося для полной пролиферации эндометрия у кастрированной женщины.

Используя эстрогены для лечения женщин с климактерическим синдромом, можно вызвать длительную пролиферацию эндометрия, приводящую к маточному кровотечению. Назначать эстрогены при первичном обращении больных с выпадением функции яичников не следует, так как они затягивают и нарушают естественный переход организма в состояние менопаузы. В случаях, когда консервативное безгормональное лечение не дает эффекта при климактерических расстройствах, требуется применение эстрогенов. Назначать их лучше в комбинации с андрогенами, подбирая при этом минимальную необходимую дозу, которая бы снимала имеющиеся явления и не приводила к дисфункциональному маточному кровотечению.

Эстрогены противопоказаны больным с фибромиомой, эндометриозом, при экзематозных поражениях гениталий и заболеваниях печени. Нельзя применять эстрогены больным, у которых подозревают карциному, а также имеется неблагоприятный онкологический анамнез. Указанным больным следует применять андрогены или их сочетания с эстрогенами.

У пожилых женщин с выраженными атрофическими и дистрофическими изменениями наружных половых органов и влагалища при необходимости местного применения эстрогенов необходимо учитывать возможность их всасывания и действия на эндометрий с последующим маточным кровотечением (Beclere, 1966, и др.). В таких случаях целесообразно применять эстриол, который вызывает пролиферацию влагалищного эпителия, но не действует на пролиферацию эндометрия.

Опасность передозировки гестагенов значительно меньше, чем эстрогенов. Гестагены, как и эстрогены, тормозят гонадотропную активность гипофиза и назначение их в первой половине цикла может привести к угнетению овуляции и изменению срока наступления менструации. Применение гестагенов в лечении дисфункциональных маточных кровотечений противопоказано в тех случаях, когда нежелательно наступление кровотечения от резкого падения гормонального уровня, в результате прекращения лечения. Например, ослабленным, сильно анемизированным больным с длительным климактерическим кровотечением лучше применять андрогены, вызывающие атрофию эндометрия. Синтетические гестагены обладают сильно выраженным тормозящим действием на переднюю долю гипофиза, подавляя образование фолликулостимулирующего гормона. Они оказывают вирилизирующее действие на внутриутробный плод и поэтому противопоказаны при беременности. Кроме того, средние дозы гестагенов вызывают у больных ощущение полноты и напряжение в молочных железах, а при лечении прогестероном, только при введении высоких его доз, отмечаются такие изменения в организме. Свойство эстрогенов и гестагенов угнетать гонадотропную активность гипофиза и подавлять овуляцию дало основание применять их для предохранения от беременности. Подбираются минимальные дозы, которые суммируясь с эндогенными гормонами женщины должны воспрепятствовать наступлению овуляции и вместе с тем при длительном их применении не вызывать нарушения здоровья (Margulis, Ambrus, 1965; Sterba, 1968, и др.).

Большую осторожность следует соблюдать при необходимости применения мужского полового гормона и его синтетических заменителей. В еще большей степени, чем эстрогены, андрогены ускоряют процесс развития и созревания костной ткани, закрытие эпифизарных щелей и поэтому их не надо применять в период полового созревания.

При назначении андрогенов нужно учитывать, что они могут вызвать нарушение созревания фолликула, угнетая систему гипоталамус — гипофиз.

При передозировке андрогенов усиливается волосистость вначале на ногах, а затем на лице. Поверхность кожи жирная, появляется акне, увеличение веса (ана-

болическое действие). Наблюдается увеличение клитора, огрубение голоса, повышение полового влечения. Андрогены оказывают маскулинизирующее действие на внутриутробный плод и поэтому абсолютно противопоказаны при беременности. Андрогены влияют на обмен веществ. При длительном применении могут оказывать и вирилизирующее действие. Они способны нарушать процесс овуляции и вызывать дисфункциональное маточное кровотечение. Поэтому андрогены в первой половине цикла (до овуляции) можно назначать только в малых дозах.

При лечении дисфункциональных маточных кровотечений кортикостероидами нужно иметь в виду, что гормоны коры надпочечников не рекомендуется назначать больным, склонным к простудным заболеваниям, психозам, повышениям артериального давления, остеопорозу, а также страдающим язвенной болезнью или сахарным диабетом. При передозировке кортикостероидов появляются признаки синдрома Кушинга — лунообразное лицо, ожирение, остеопороз, повышение артериального давления, появление акне и т. д. Нельзя сразу отменять введение кортикостероидов.

Длительное использование препаратов гонадотропного действия вызывает развитие рефрактерности к ним, вследствие образования антигонадотропных антител. Поэтому при продолжительном применении препарата эффективность его действия постепенно уменьшается, затем исчезает, особенно при использовании больших доз. Однако в дальнейшем чувствительность к гонадотропинам восстанавливается. После проведения курса лечения препаратами гонадотропного действия следует делать перерыв в несколько месяцев.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Для дифференциальной диагностики дисфункциональных маточных кровотечений необходимо определять состояние насыщенности организма больной половыми гормонами, так как этот признак в сочетании с анамнестическими данными (время начала кровотечения по отношению к менструальному циклу) является наиболее значимым для установления формы функционального нару-

шения. К сожалению, количественное определение половых гормонов в моче и крови сложными и трудоемкими биохимическими методами в настоящее время недоступно большинству лечебных учреждений. Поэтому практический врач в повседневной работе вынужден пользоваться более доступными диагностическими методами, хотя и менее точными, но позволяющими судить о гормональной насыщенности женского организма. Из этих методов наиболее широко применяются гистологическое исследование соскобов из полости матки, цитогормональное изучение влагалищного отделяемого, клеток эпителия мочевого пузыря, слизистой ротовой поверхности щек, измерение базальной температуры, феномен зрачка, кристаллизация шеечной слизи, а иногда и некоторые другие.

Наиболее точными из доступных методов диагностики являются цитологический и гистологический. При помощи этих методов можно определить гормональное состояние женского организма, а также распознать изменения, связанные с беременностью, воспалением и злокачественным новообразованием.

Преимуществом цитологического метода является его доступность. Им может овладеть каждый практический врач-гинеколог.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитологический метод основан на микроскопическом изучении клеточных элементов в норме и при различных патологических состояниях. Он близок к гистологическому методу диагностики. При цитологическом исследовании под микроскопом изучаются отдельные клеточные элементы и их группы, которые самостоятельно отторгнулись из поверхности слизистых оболочек или полученные при помощи пункции, аспирации, поверхностного соскоба или из кусочков ткани, взятой для биопсии.

В гинекологии и акушерстве цитологический метод диагностики довольно широко применяют. Чаще всего исследованию подвергается отделяемое, полученное из половых органов женщины. Изучение этого отделяемого ведется обычно в следующих направлениях: определяют гормональное состояние женского организма (И. Д. Арист

1948; М. Г. Арсеньева, 1961; Papanicolaou, 1946; Igel, 1959, и др.), диагностируют злокачественные новообразования (А. Я. Альтгаузен, Г. Л. Дерман, О. М. Носалевич, 1947; Б. И. Железнов, 1959; В. А. Мандельштам, Е. А. Свиндлер, 1966; Papanicolaou, 1946; Ayre, 1946, и др.), и реже — беременность (С. Я. Билинкис, 1958; Е. Я. Ставская, 1952; Bonime, 1950, и др.) (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические возможности цитологического метода исследования при распознавании причин маточных кровотечений

Исследование	Место получения материала	Цитологический диагноз
Цитогормональное	Влагалище, мочевой пузырь, слизистая щеки	Эстрогены значительно понижены Эстрогены понижены Эстрогенов достаточно Гестагены понижены Гестагенов достаточно
Диагностика беременности	Матка	Элементы плодного яйца не найдены Элементы плодного яйца
Диагностика злокачественных новообразований	Матка, влагалище, видимые поражения слизистых	Элементы опухоли не найдены Подозрение на злокачественное новообразование Атипические клетки из опухоли

Для получения материала на цитологическое исследование почти нет противопоказаний. При получении отделяемого из наружных половых органов, влагалища, влагалищной части шейки матки и шеечного канала противопоказаний нет. Забор материала из полости матки может быть противопоказан при беременности или подозрении на нее, гнойных кольпитах и эндоцервицитах.

При цитологическом методе исследования можно многократно получать материал для исследования без каких-либо вредных последствий.

Получение материала и приготовление препаратов для цитологического исследования

От методики получения материала для исследования и приготовления микроскопических препаратов в значительной мере зависит правильность цитологического диагноза.

При получении материала для цитологического исследования важно, чтобы женщина в последние сутки не имела половых сношений и влагалищных манипуляций (внутреннее исследование, спринцевание, ванночки, тампоны, прижигание шейки матки и т. д.).

Материал для цитологического исследования рекомендуется брать из передней или боковой стенки верхней трети влагалища. Пинцетом, шпателем, корнцангом, тупой кюреткой, желобоватым зондом можно взять материал для мазка из вагинального отделяемого. С целью выявления элементов плодного яйца и диагностики злокачественных новообразований отделяемое берут из полости матки, аспирируя его шприцом Брауна, или готовят препараты из тканевых кусочков, полученных при выскабливании полости матки.

В зависимости от метода микроскопии готовят нативные или фиксированные и окрашенные препараты.

При цитологической диагностике в основном следует определять строение и расположение эпителиальных клеток и сопутствующих им морфологических элементов, а при некоторых сложных методиках полихромного окрашивания — разницу в их окраске.

При различных состояниях гормональной насыщенности женского организма изменяется количество клеточных элементов, окрашивающихся ацидофильно и базофильно, что также может быть использовано для диагностики. Ацидофильный и базофильный индексы определяются в виде процентного отношения эпителиальных элементов с соответствующими тинкториальными свойствами к общему числу эпителиальных клеток.

Морфологические элементы вагинального отделяемого в норме

В результате нормальных циклических процессов, происходящих непрерывно в организме женщины, в вагинальном отделяемом находятся различные морфологи-

ческие элементы. В отделяемом имеются элементы эпителиального и неэпителиального характера (клетки крови, слизь, клетки соединительной ткани и другие случайные составные части). Наиболее важны для диагностики морфологические особенности клеток эпителия. На их изучении базируется как гормональная диагностика, так и цитологическое определение злокачественных новообразований. Для постановки диагноза имеет значение также изучение сопутствующих морфологических элементов.

Эпителиальные элементы

В мазках встречается два вида эпителия — плоский и цилиндрический.

Плоский эпителий попадает в отделяемое из половых губ, преддверия влагалища и его стенок, а также из влагалищной части шейки матки.

В выделения цилиндрический эпителий может попадать из цервикального канала поверхности влагалищной части шейки матки (например, при наличии эктропиона), полости матки, а в редких случаях из маточных труб.

Клетки плоского эпителия поверхностных и более глубоких слоев (интермедиарные клетки) — наиболее часто встречающиеся и многочисленные элементы влагалищного мазка (И. Д. Арист, 1948; Luksch, 1953, и др.).

Клетки поверхностных слоев имеют пикнотические ядра с диаметром менее 6 μ; наличие пикнотических ядер является важным дифференциально-диагностическим признаком для их распознавания. При патологических процессах ороговения могут встречаться клетки поверхностного слоя, лишенные ядер. В вагинальном мазке в конце первой фазы цикла перед наступлением овуляции определяются почти исключительно клетки поверхностных слоев. Такая картина может наблюдаться длительное время и при наличии эстрогенопродуцирующих опухолей. Преобладание эпителиальных клеток поверхностных слоев в отделяемом может отмечаться и при введении эстрогенов с лечебной целью. Клетки поверхностных слоев встречаются на протяжении всего менструального цикла, они имеются в начальный период функционирования половых желез, а также и во время возрастного ослабления деятельности яичников (Zinser, 1957; Jenni, 1958, и др.).

Клетки поверхностного слоя плоского эпителия влагалища можно охарактеризовать как большие полиэдрические эпителиальные клетки с хорошо очерченными границами и маленьким пикнотическим ядром (рис. 3). Они устойчивы против бактериального цитолиза и не разрушаются палочками Додерляйна в отличие от интермедиарных клеток.

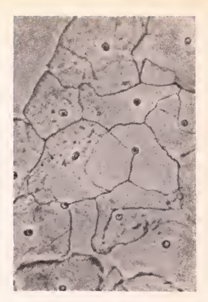


Рис. 3. Клетки поверхностного слоя с пикнотическими ядрами.

Интермедиарные клетки меньше клеток поверхностного слоя и больше парабазальных. Чем поверхностнее расположен слой интермедиарных клеток, тем ближе эти клетки по морфологии к клеткам поверхностного слоя (рис. 4). Чем глубже расположены интермедиарные клетки, тем больше они напоминают парабазальные. Форма клеток интермедиарных слоев полиэдрическая, цитоплазма при окрашивании выглядит светлее, чем цитоплазма клеток самых глубоких слоев. Интермедиарные клетки дают положительные реакции на гликоген. Вагинальные палочки Додерляйна способны вызывать распад их цитоплазмы с появлением свободных неизмененных ядер. Этот бактериальный цитолиз в отличие от дегенеративного цитолиза парабазальных клеток не может

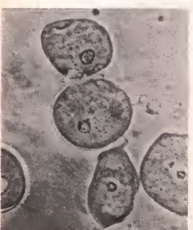


Рис. 4. Интермедиарные клетки.

быть остановлен назначением эстрогенов, но легко устраняется местным применением антибиотиков (Boschann, 1960, и др.).

Особую форму интермедиарных клеток представляют собой навикулярные клетки, которые обычно находят при беременности. Ядра навикулярных клеток скорее штифтообразные, чем круглые или овальные. Цитоплазма имеет «лодкообразную» вытянутую форму. Навикулярные клетки богаты гликогеном и также подвергаются цитолизу вагинальными палочками (Ayre, 1946, и др.).

Интермедиарные клетки определяются в препаратах в норме при беременности (при этом часто наблюдается цитолиз), у новорожденных (без признаков цитолиза), в период менопаузы при «андрогенной пролиферации» с наличием признаков цитолиза или без него. Появляются интермедиарные клетки в мазке также в результате недостаточности половых гормонов в организме женщины, при аменорее, после кастрации и назначении андрогенов или гестагенов при наличии атрофического вагинального эпителия. Интермедиарные клетки с парабазальными и клетками поверхностных слоев в норме бывают в препубертатном периоде, после окончания менструации, в фолликулиновой фазе менструального цикла, в послеродовом периоде, в лютеиновой фазе цикла и в период менопаузы. Такое сочетание клеток свидетельствует о недостаточности эстрогенов в организме женщины. При назначении эстрогенов интермедиарные клетки встречаются в мазках только в начале и в конце действия эстрогенов. Если в препарате определяются интермедиарные клетки, это свидетельствует о наличии в организме эстрогенов и гормона желтого тела, эстрогенов с андрогенами, одних андрогенов, или преимущественно гормона желтого тела (Papanicolaou, 1946, и др.).

Морфологически эти клетки нетрудно дифференцировать от парабазальных, которые имеют более узкий ободок цитоплазмы. Цитоплазма парабазальных клеток не содержит гликогена и не подвергается бактериальному цитолизу. Может наступить дегенеративный цитолиз.

В базальных и парабазальных клетках (рис. 5, 6) ободок цитоплазмы не намного шире, чем диаметр прозрачного пузырьковидного ядра. Базальные клетки являются клетками герминативного слоя вагинального эпителия. Так как они непосредственно связаны с базаль-

ной мембраной в физиологических условиях не эксфолиируются. Только при грубом получении материала для цитологического исследования или при наличии свежеэпителизирующейся эрозии, которая покрыта возможно одним только рядом базальных клеток, они могут отторгаться или отслаиваться. Парабазальные клетки определяются в мазках чаще. Их ядра мало отличаются от ядер базальных клеток. Цитоплазма парабазальных клеток более полиморфна и отличается большими размерами. При окрашивании цитоплазма этих клеток окрашивается слабее, чем цитоплазма базальных клеток. Чем больше размеры клеток, тем светлее окрашивается их цитоплазма. Границы базальных и парабазальных клеток четко очерчены. При дегенерации клеток в их цитоплазме находят вакуоли и иногда полихромазию, которая обычно характерна для клеток поверхностного слоя. В результате дегенеративного автолиза может наступить растворение цитоплазмы, что ведет к появлению свободных ядер, лишенных цитоплазмы. При склеивании свободных ядер могут появляться синцитиальные образования. Чтобы не поставить ложный диагноз злокачественного новообразования следует обратить внимание на однообразие размеров, формы и структуры отдельных ядер (Luksch, 1953, и др.). Перинукле-

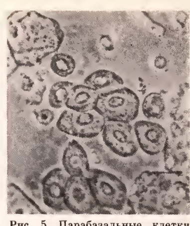


Рис. 5. Парабазальные клетки.

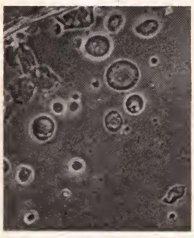


Рис. 6. Базальные клетки.

арные вакуоли находят в клетках базального и парабазального слоев при наличии вагинальной инфекции и инвазий, а также после воздействия ионизирующей радиации. Цитоплазма парабазальных клеток может иметь нетипичную форму — четкообразную, веретенообразную и т. д. Такие нетипичные очертания цитоплазмы парабазальных клеток чаще отмечаются при заживлении эрозий, когда эпителий покрывает эрозированную поверхность только одним или немногими слоями. В отличие от атипических клеток при злокачественном новообразовании парабазальные клетки имеют однообразные по форме и размерам ядра. При окрашивании базальных и парабазальных клеток хроматин их ядер имеет вид нежных гранул, ядра же атипических клеток перекрашиваются, хроматин в них располагается в виде крупных хлопьев. Ядра базальных и парабазальных клеток круглые или овальные, четко отграничены от цитоплазмы. Размеры ядер равномерны (Boschann, 1960, и др.).

В норме парабазальные клетки преобладают в вагинальном отделяемом, полученном у новорожденных, начиная с 2—3 недель после рождения, в детском возрасте, в послеродовом периоде и в период менопаузы. Парабазальные клетки преобладают в мазках при отсутствии эстрогенов и гестагенов. Парабазальные клетки в сочетании с клетками среднего и поверхностного слоев определяются физиологически в период постепенного прекращения действия плацентарных гормонов матери в организме новорожденной девочки, при наступающем действии половых гормонов в период начала полового созревания, в послеменструальном периоде, при замедленном развитии очередного фолликула, в начале и в конце послеродового периода, в начале менопаузы в связи с ослаблением функции яичников. При эрозиях шейки матки и кольпитах в препаратах также могут встречаться парабазальные клетки в результате патологической эксфолиации клеток с обнажением глубоких клеточных слоев (И. Д. Арист и др., 1957).

Иногда бывают затруднения в дифференцировании базальных и парабазальных клеток и клеток злокачественного новообразования. Поэтому цитологическое исследование нужно повторить после насыщения организма женщины эстрогенами. Под влиянием эстрогенов в отде-

ляемом вместо клеток глубоких слоев появляются поверхностные клетки. Если сомнительные клеточные элементы были из злокачественного новообразования, то они не изменяются и после гормональной терапии (Jenni, 1958, и др.).

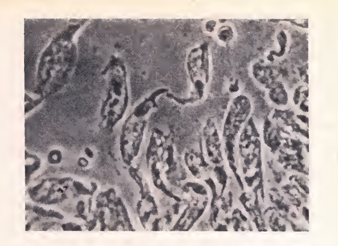
Гистиоциты отличаются от парабазальных и базальных клеток пенистой цитоплазмой с нечеткими границами, иногда с почкообразными ядрами (см. рис. 11). Гистиоциты исчезают после противовоспалительного лечения.

Клетки эпителия желез отличаются эксцентрически расположенными ядрами, неравномерными гранулами в ядре и нечеткими клеточными контурами.

Наличие парабазальных клеток в цитологическом препарате свидетельствует о недостаточности эстрогенов в организме женщины, воспалительном процессе или дегенерации эпителия.

Клетки цилиндрического эпителия относятся к редко встречающимся морфологическим элементам влагалищного мазка. Эти клетки могут исходить из эпителия цервикального канала или из эндометрия. Распознавание железистого эпителия в мазках часто затруднено, так как цитоплазма этих клеток особенно склонна к дегенеративному распаду, а остающиеся свободные ядра в некоторых случаях могут быть приняты за ядра атипических клеток. Для того, чтобы более уверенно судить о характере клеточных элементов, нужно найти в препарате группу или скопление подобных клеток, а не делать заключение на основании изучения одиночных клеток (А. Я. Альтгаузен, Г. Л. Дерман, 1947; И. Д. Арист, 1948, и др.).

Клетки цилиндрического эпителия цервикального канала (рис. 7, 8) в препаратах бывают одиночными или располагаются в виде скоплений. Одиночные клетки можно легко распознать, если цитоплазма клетки сохранена. Клетки имеют вытянутую, часто веретенообразную форму, границы цитоплазмы очерчены не так четко, как у клеток плоского эпителия. Как правило, клетки цилиндрического эпителия цервикального канала встречаются в мазках, полученных из канала шейки матки. В мазках из заднего свода и влагалищной части матки клетки цилиндрического эпителия иногда встречаются в единичных экземплярах. Цилиндрический эпителий цервикального канала определяется в вагинальных мазках при эктро-



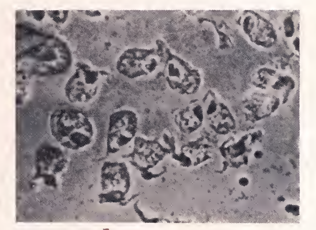


Рис. 7 и 8. Цилиндрический эпителий цервикального канала во влагалищном отделяемом.

пионе, эктопии, псевдоэрозии. Ядра клеток цилиндрического эпителия часто отличаются по величине. Сверху слой клеток этого эпителия имеет вид пчелиных сотов, сбоку — вид частокола. Цитоплазма легко подвергается дегенеративному распаду, вследствие чего появляются свободные ядра. Хроматина в ядрах значительно больше, чем в ядрах клеток плоского эпителия. Он

располагается неравномерными гранулами (Zinser, 1957; Igel, 1959, и др.).

При дифференциации с другими клеточными элементами следует помнить, что клетки плоского эпителия отличаются своей характерной формой, лучшей сохранностью цитоплазмы (хотя клетки глубоких слоев, как уже отмечалось, могут подвергаться дегенеративному аутолизу, а клетки эпителия средних слоев — бактериальному цитолизу вагинальными палочками). Ядра клеток плоского эпителия менее вариабельны по величине, располагаются обычно друг возле друга. Ядра цилиндрического эпителия шеечного канала часто перекрывают друг друга. Хроматин в ядрах плоского эпителия размещается равномерно, в ядрах цилиндрического эпителия — неравномерно. Ядра клеток плоского эпителия располагают приблизительно по центру клеток, ядра цилиндрического эпителия — чаще эксцентрично. Обычно отличить клетку плоского эпителия от клетки цилиндрического не составляет большого труда, основываясь только на форме клеток и их ядер (Papanicolaon, 1946, и др.).

Гистиоциты отличаются от клеток цилиндрического эпителия цервикального канала пенистой, нечетко очерченной цитоплазмой, располагающейся вокруг ядра более широким кольцом. В многоядерных гистиоцитах нельзя различить границ отдельных клеток — цитоплазма представляет собой одно целое. При скоплениях клеток цилиндрического эпителия границы клеток видны четко. Клетки цилиндрического эпителия эндометрия по размерам почти такие же, как и лимфоциты. Цитоплазма их склонна к дегенерации, поэтому хорошо сохранившиеся клетки можно найти только в препаратах, приготовленных из материала, аспирированного из полости матки (рис. 9); на рис. 10 изображены атипические клетки эндометрия при карциноме. В отделяемом шеечного канала сохранившиеся эндометриальные клетки встречаются редко. То же самое наблюдается и в вагинальном отделяемом. При исследовании клеток эндометрия отмечается их однообразие. Ядра клеток круглые или овальные, почти не отличающиеся по размерам и форме. В норме клетки эндометрия встречаются во влагалищном отделяемом при менструации и вскоре после нее. Появление клеток эндометрия можно также наблюдать при

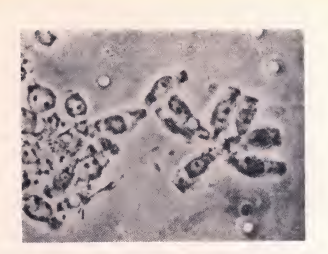


Рис. 9. Клетки эндометрия в препарате, приготовленном из материала, полученного из полости матки. Нативные препараты, фазово-контрастная микроскопия, иммерсия (×900).

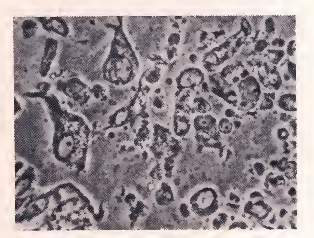


Рис. 10. Атипические клетки эндометрия при карциноме. Нативный препарат из отделяемого, аспирированного из полости матки. Фазово-контрастная микроскопия (×900).

повышенном их отторжении, особенно при наличии полипов полости матки, гормональной стимуляции эндометрия введением гормонов или наличии гормонопродуцирующих опухолей, карциноме тела матки — вследствие механического раздражения или сопутствующего эндометрита (Igel, 1959, и др.).

Маленькие цилиндрической формы клетки эндометрия, которые, как и клетки цилиндрического эпителия цервикального канала, при рассматривании сверху или снизу напоминают собой пчелиные соты. Однообразие ядер по форме и размерам и частое перекрывание ядер друг другом делает эти клетки похожими на цилиндрический эпителий цервикального канала. Однако клетки эндометрия меньше, чем клетки эпителия цервикального канала, которые отличаются также большей вариабельностью размеров. Отличить клетки эндометрия от клеток плоского эпителия можно легко по их форме и размерам ядер, которые значительно больше у клеток плоского эпителия.

Морфологические элементы мазка неэпителиального происхождения

Морфологические элементы крови — эритроциты и лейкоциты часто встречаются во влагалищном отделяемом. Большое количество клеток красной крови попадает в отделяемое во время менструации, сразу после окончания ее, при кровоточащих эрозиях, полипах и особенно при наличии злокачественных новообразований. Поэтому цитологические препараты, богатые клетками красной крови, нужно особенно тщательно изучать для исключения злокачественной опухоли. Если большое количество эритроцитов в препарате затрудняет постановку цитологического диагноза, нужно получить материал для исследования повторно или исследовать препарат после обработки его уксусной кислотой, которая вызывает гемолиз эритроцитов, не нарушая морфологии эпителиальных элементов (Boschann, 1960, и др.).

Лейкоциты встречаются во всех мазках. Они попадают в отделяемое влагалища путем миграции через вагинальную стенку или являются составной частью воспалительного экссудата. Появление лейкоцитов в отделяемом можно объяснить наличием воспалительных измене-

ний или гормональными влияниями. Чем большая толщина эпителиальной стенки влагалища, тем меньше лейкоцитов в отделяемом (при отсутствии воспаления). Эпителий влагалища новорожденных под влиянием гормонов, полученных от матери, находится в состоянии пролиферации до средних слоев. Лейкоцитов в отделяемом почти нет. Они появляются только через несколько дней одновременно с эпителиальными клетками более глубоких слоев, что свидетельствует об освобождении организма девочки от плацентарных гормонов. Лейкоциты остаются в отделяемом на протяжении всего времени до начала периода полового созревания, когда под влиянием собственных гормонов организма девушки эпителий влагалища начинает пролиферировать и толщина его возрастает. Количество лейкоцитов в отделяемом не остается постоянным на протяжении менструального цикла. Сразу после окончания менструации лейкоцитов в отделяемом много. Количество их постепенно уменьшается по мере пролиферации эпителия. Перед овуляцией лейкоцитов в отделяемом почти нет. Во второй половине цикла число их постепенно снова нарастает. Лейкоциты имеются также в отделяемом влагалища в период менопаузы. При большом недостатке эстрогенов лейкоциты приобретают вытянутую форму с клинообразно расширенным концом. Появление таких форм лейкоцитов служит дополнительным признаком для определения гормонального состояния организма. При поступлении гормонов в организм или при местном применении гормонов лейкоциты снова приобретают обычную круглую форму (Zinser, 1957; Boschann, 1960; и др.).

При воспалениях влагалища, влагалищной части шейки матки, цервикального канала и эндометритах лейкоцитов может быть такое большое количество, что диагностика гормональных состояний или аномалий эпителия делается совсем невозможной. В таких случаях следует повторить исследование после курса противовоспалительного лечения, тем более, что клетки эпителия, благодаря воспалительным изменениям, могут приобретать признаки атипических клеток злокачественного новообразования (Pundel, 1954; Igel, 1959, и др.).

Лимфоциты встречаются в отделяемом в небольших количествах. Они могут быть похожими на одиночные клетки эндометрия.

Соединительнотканные клеточные элементы попадают в отделяемое при нарушениях целости эпителиального покрова вследствие его травмирования, эрозии или изъязвления. Клетки соединительной ткани, встречающиеся в препаратах, могут быть настолько полиморфными, что при одновременном увеличении количества хроматина и его расположении в виде крупных хлопьев могут быть легко приняты за клетки злокачественного новообразования. Именно таким неправильным толкованием характера измененных соединительнотканных элементов объясняется большинство ложноположительных цитологических диагнозов злокачественного новообразования.

Фиброциты встречаются в виде узких вытянутых клеток, лежащих иногда в виде пучков. При микроскопировании можно принять за фиброциты веретенообразные клетки высокодифференцированной плоскоклеточной карциномы. Для распознавания природы клеточных элементов необходимо обращать внимание на ядра клеток, размеры и структура которых при карциноме неравномерны (А. Я. Альтгаузен, Г. Л. Дерман, О. М. Носалевич, 1947, и др.). Иногда дифференцирование бывает

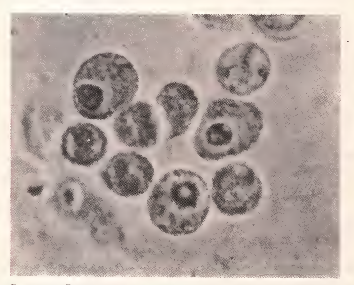


Рис. 11. Гистиоциты.

очень затруднительным и тогда диагноз нужно основывать на изучении сопутствующих морфологических элементов.

Встречаются малые гистиоциты (рис. 11) и многоядерные гистиоцитарные гигантские клетки, которые особенно часто находят после воздействия ионизирующей радиации, а также при рассасывании инородных тел влагалища (например, кетгутовых нитей после операции).

В отделяемом может наблюдаться фибрин в виде длинных тонких полос, кровяной пигмент, слизь. Особенно много слизи при повышенной секреции шеечных желез.

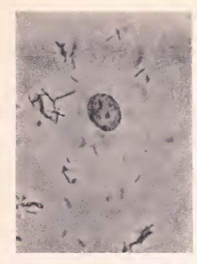


Рис. 12. Палочки Додерляйна. В центре свободное ядро интермедиарной клетки, цитоплазма которой подвергалась бактериальному цитолизу.

Палочки Додерляйна в отделяемом влагалища имеют разнообразную форму — от коротких коккообразных форм до длинных бацилл (рис. 12). Даже у клинически здоровых женщин в вагинальном отделяемом иногда можно найти трихомонады.

Во влагалищных мазках могут встречаться различные виды грибков. Заражение грибками имеет место в любом возрасте, независимо от действия половых гормонов и влагалищной среды. По-видимому, заражение грибками чаще наблюдается у женщин, леченных антибиотиками и болеющих сахарным диабетом. Иногда наличие грибков во влагалище клинически ничем не проявляется. Микозы влагалища нередко сочетаются с трихомониазом (Pundel, 1954, и др.).

Кроме перечисленных морфологических элементов в отделяемом нередко есть различные виды стрептококков, стафилококков и других микроорганизмов. Иногда можно наблюдать и сперматозоиды, которые в нативных пре-

паратах, защищенных от высыхания, сохраняют подвижность при комнатной температуре в течение нескольких часов.

Цитологическая диагностика гормональной насыщенности женского организма

Морфология плоского многослойного влагалищного эпителия изменяется под влиянием колебания уровня гормональной насыщенности организма. Высота пролиферации эпителия связана с количеством и качеством действующих половых гормонов и не зависит от того, вырабатываются ли они в самом организме, или их вводят извне в виде лекарственных препаратов. В зависимости от степени пролиферации эпителия влагалища изменяется и количественное соотношение различных клеточных элементов, отторгающихся из поверхности эпителия и попадающих во влагалищное отделяемое. Изучение морфологии клеточных элементов мазка из влагалищного отделяемого позволяет судить о гормональной насыщенности женского организма (И. Д. Арист, 1948; Г. Л. Дозорцева, 1952; М. Г. Арсеньева, 1961; Н. А. Зайцев, 1963, 1965, 1966; Papanicolaou, 1933; Zinser, 1957, и др.). Об уровне гормональной насыщенности можно судить и на основании цитологического изучения эпителия мочевого пузыря или слизистой внутренней поверхности щек (Э. Ф. Корепанова, 1958; А. Т. Бунин, 1965; Albescu, Joachim, 1957; Tyler, 1964, и др.), что может быть использовано, если исследование вагинального отделяемого по каким-либо причинам невозможно или нежелательно.

На протяжении нормального менструального цикла в организме женщины наблюдаются различные гормональные уровни — от значительного пониженного содержания эстрогенов и гестагенов до нормального количества этих гормонов. Изучение морфологии вагинального отделяемого в различные фазы нормального менструального цикла, при известных уровнях гормональной насыщенности, является необходимым для овладения гормональной цитодиагностикой (рис. 13).

Время появления менструального кровотечения условно принимают за начало очередного цикла. В это

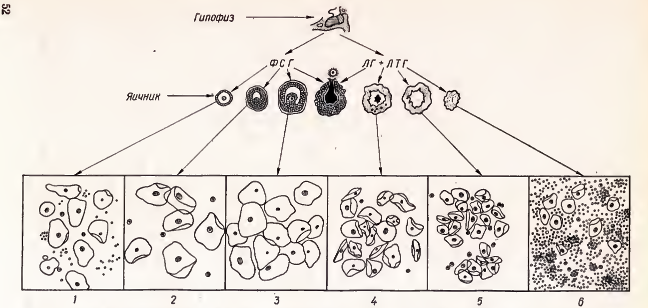


Рис. 13. Динамика морфологии вагинального отделяемого на протяжении нормального менструального цикла и цитогормональные диагнозы, соответствующие отдельным стадиям развития фолликула и желтого тела:

1, 6 — фолликул в начале цикла — эстрогены значительно понижены; *2* — недоразвитый фолликул — эстрогены понижены; *3* — зрелый фолликул перед овуляцией — эстрогенов достаточно; *4* — желтое тело в начале своего развития — гестагены понижены; *5* — зрелое желтое тело — гестагенов достаточно.

время значительно понижен уровень эстрогенов и гестагенов. В момент появления менструального кровотечения начинается отторжение эндометрия. Однако усиления процесса десквамации эпителия влагалища одновременно с отторжением эндометрия не наблюдается. Наоборот, десквамация эпителия влагалища при появлении менструального кровотечения практически заканчивается. В отделяемом мало сохранившихся клеток влагалищного эпителия. Имеющиеся клетки располагаются одиночно или плотными группировками. Количество клеток поверхностного слоя эпителия с пикнотическими ядрами невелико, кариопикнотический индекс — до 20%. (Кариопикнотическим индексом называют отношение количества клеток поверхностного слоя с пикнотическими ядрами к общему числу клеток в процентах. Для определения кариопикнотического индекса считают, сколько клеток с пикнотическими ядрами встретилось на 100 клеток эпителия). В препарате преобладают клетки интермедиарного слоя, а также клетки более глубоких слоев. В мазке очень много эритроцитов, которые заполняют все поле зрения, много также лейкоцитов, есть гистиоциты. Клетки эндометрия появляются в большом количестве со 2-го дня менструации. Цитологический диагноз при описанной морфологической картине — эстрогены значительно понижены, менструальное кровотечение (см. рис. 13 и 14).

После окончания менструации в первые дни фолликулиновой фазы цитологическая картина вагинального отделяемого может приближаться к наблюдаемой при менструальном кровотечении. Преобладают клетки интермедиарного слоя, имеются единичные парабазальные клетки, небольшое количество клеток поверхностного слоя, эритроциты, лейкоциты, бактерии. Эритроциты вскоре исчезают. В дальнейшем клеток поверхностного слоя становится все больше (кариопикнотический индекс до 60%), а количество клеток эпителия более глубоких слоев все уменьшается. Цитогормональный диагноз — эстрогены понижены (см. рис. 14). По мере роста фолликула и увеличения в организме количества эстрогенов мазок приобретает вид, характерный для конца первой фазы менструального цикла. В препарате преобладают клетки поверхностного слоя влагалищного эпителия — большие полиэдрические «свежие» клетки с четкими контурами

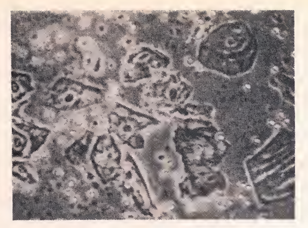


Рис. 14. Начало менструации. Клетки интермедиарного слоя, эритроциты. Цитологическое заключение — эстрогены значительно понижены.

цитоплазмы и ядра. Ядра их маленькие, пикнотические, в цитоплазме местами видны гранулы. Клетки в подавляющем большинстве располагаются в плоскости препарата, края их не завернуты. Лежат они обычно изолированно, редко образуя группы. Лейкоцитов и бактерий мало, мазок «чистый». Кариопикнотический индекс — до 80%. Цитологическое заключение — эстрогенов достаточно (рис. 15 и 16).

После наступления овуляции, с началом второй фазы менструального цикла в организме увеличивается количество гормона желтого тела. Цитологическая картина вагинального отделяемого постепенно меняется. У распластанных в плоскости препарата эпителиальных клеток начинают появляться несколько измятые, завернутые края. Местами клетки располагаются более плотными комплексами. Эпителиальные клетки, составляющие эти комплексы, имеют вначале относительно маленькие и большей частью пикнотические ядра. Кариопикнотический индекс — до 60%.

Цитологический диагноз — гестагены понижены.

В дальнейшем загибание краев клеток и образование плотных групп становятся с каждым днем все более отчетливыми и характерными для второй фазы цикла. Значительная эксфолиация влагалищного эпителия, начи-

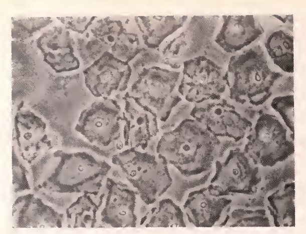


Рис. 15. Вторая половина первой фазы. Преобладают клетки поверхностного слоя с пикнотическими ядрами. Цитологическое заключение — эстрогенов достаточно.

нающаяся сразу же после наступления овуляции, продолжается. Загибание краев клеток больше выражено, клетки располагаются более плотными группами, количество клеток эпителия с пикнотическими ядрами резко уменьшается. Появляются навикулярные клетки. Увеличивается количество лейкоцитов и бактерий. Кариопикнотический индекс — до 40%. Предменструальная фаза характеризуется нерезкими, смазанными контурами эпителиальных клеток, что является следствием литических и дегенеративных процессов. Нередко можно наблюдать бакте-

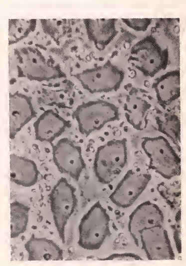


Рис. 16. Кровотечение в связи с персистенцией фолликула. Определяются клетки поверхностного слоя и эритроциты. Цитологическое заключение — эстрогенов достаточно.

риальный цитолиз эпителиальных клеток. От некоторых клеток остаются только свободные ядра. Весь препарат выглядит «грязным», со смазанными и нечетко видимыми клеточными элементами, что сразу можно отметить как характерный признак конца лютеиновой фазы, в отличие от поздней фолликулиновой фазы с четкими, «чистыми» клеточными элементами.

Цитологическое заключение — гестагенов достаточно (рис. 17).

Таким образом, при цитогормональном исследовании влагалищного отделяемого могуть быть выделены следующие уровни гормональной насыщенности.

1. Эстрогены значительно понижены. Цитологическая картина как при менструации в первые дни цикла, при замедленном развитии очередного фолликула, а также при атрезии фолликула или желтого тела на любой стадии их развития.

2. Эстрогены понижены. Такой цитологический диагноз может быть поставлен в первой половине цикла до наступления зрелости фолликула, при нарушении функции яичников — персистенции недоразвитого фолликула.

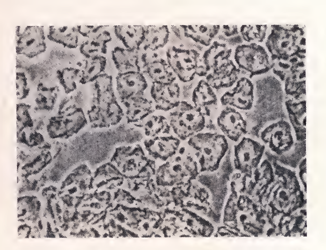


Рис. 17. Вторая половина второй фазы. В препарате преимущественно интермедиарные клетки с завернутыми краями. Заключение — гестагенов достаточно.

3. Эстрогенов достаточно. Соответствующая цитологическая картина наблюдается в конце первой фазы цикла при хорошо развитом фолликуле, при персистенции фолликула, а также при достаточном введении препаратов эстрогенного действия.

4. Гестагены понижены. Пониженное количество гормона желтого тела в норме наблюдается в первой половине второй фазы цикла (до наступления зрелости желтого тела), при персистенции недоразвитого желтого тела, а также при беременности.

5. Гестагенов достаточно. Достаточное количество гормона желтого тела определяется цитологически при развитом желтом теле, нормальной беременности и при дисфункциональных маточных кровотечениях, связанных с персистенцией желтого тела.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

Гистологическое изучение эндометрия, наряду с цитологическим исследованием влагалищного отделяемого является основным из методов определения гормональных состояний женского организма.

Результаты гистологического исследования слизистой матки позволили уточнить и дополнить разработанную нами клиническую классификацию форм нарушения деятельности половых желез при дисфункциональных маточных кровотечениях.

Сравнительное изучение препаратов, окрашенных несколькими способами, показало, что их применение не дает каких-либо преимуществ для диагностики гормональных состояний. Структурные особенности слизистой полости матки, обусловленные гормональными влияниями, отчетливо видны и при окрашивании препаратов простыми методами (см. рис. 18, 19, 20, 21, 22). Мы пользовались окраской гематоксилином с эозином и по ван Гизону.

I. Толщина эндометрия по мере развития первой фазы цикла постепенно нарастает. Она определяется врачом уже при осмотре полученного из полости матки материала. Соскоб или аспират бывает скудным, умерен-



Рис. 18. Эндометрий на 5-й день менструального цикла. Толщина функционального слоя еще небольшая. Железы прямые, узкие. На нижней части микрофотографии — часть железы при большом увеличении. Клетки железистого эпителия высокие, ядра их вытянутые, располагаются у оснований клеток. Слева на рисунках даны масштабные штрихи. Расстояние между двумя штрихами на верхнем рисунке соответствует 1 *мм* на препарате, ниже — 10 μ.



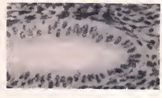


Рис. 19. Эндометрий на 10-й день цикла. Толщина функционального слоя значительно увеличилась. Железы слегка изогнуты, просветы их еще не расширены. Ядра эпителиальных клеток (на нижней части рисунка) движутся по направлению к просвету железы. Вакуолей в клетках нет. (Увеличение такое же как и на рис. 18.).

ным или обильным. Под микроскопом можно определить с достаточно большой точностью, без применения каких-либо специальных измерений-приспособлений толщину слизистой и размеры морфологических элементов тканевого среза. Сопоставляя имеющийся срез слизистой с известными размерами поля зрения (5 *мм* в диаметре) мы определяли толщину эндометрия с точностью до десятых

долей миллиметра. Для определения размеров более мелких деталей структуры поле зрения микроскопа необходимо измерить при объективе ×90. Индивидуальная толщина эндометрия варьирует в довольно широких пределах. К тому же измеряемая на препарате толщина соответствует истинной только в тех случаях, когда срезы производят перпендикулярно поверхности слизистой, что трудно сделать. Срез может пройти параллельно поверхности слизистой или близко к этому. В таких случаях нельзя получить правильного представления о толщине слизистой.

Для практических целей, по-нашему мнению, достаточно разделять признак «толщина эндометрия» на следующие градации: незначительная (до 1,5 *мм*), умеренная (1,6—2,5 *мм*), большая (2,6—3,5 *мм*), избыточная (более 3,5 *мм*). Последняя наблюдается обычно при гиперплазиях эндометрия.

II. Форма желез эндометрия на протяжении цикла изменяется довольно закономерно. Прямые в начале цикла железы постепенно все больше извиваются и в конце его приобретают пилообразную форму (рис. 23). Для этого признака мы выделили следующие уровни: 1. Железы прямые; 2. Слегка извитые; 3. Извитые; 4. Сильно извитые (пилообразные).



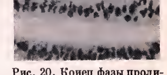
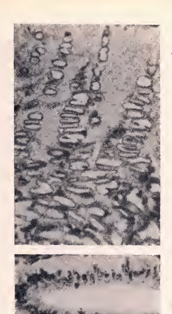


Рис. 20. Конец фазы пролиферации, 13-й день цикла. Прирост толщины функционального слоя незначительный. Значительно увеличилась извитость желез, расширились их просветы. Отмечается дальнейшее продвижение несколько округлившихся овальных ядер железистого эпителия по направлению к просвету железы. Местами под ядрами появляются вакуоли. (Увеличение такое же как и на рис. 18). Препараты окрашены по ван Гизону с эозином.

Видимая в препарате форма желез в некоторой мере зависит от направления среза и при срезах, отклоняю-



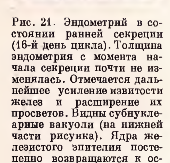


Рис. 21. Эндометрий в состоянии ранней секреции (16-й день цикла). Толщина эндометрия с момента начала секреции почти не изменялась. Отмечается дальнейшее усиление извитости желез и расширение их просветов. Видны субнуклеарные вакуоли (на нижней части рисунка). Ядра железистого эпителия постепенно возвращаются к основанию клеток. (Увеличение такое же как и на рис. 18).

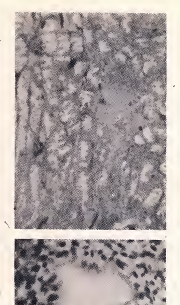


Рис. 22. Поздняя секреция (25-й день цикла). Железы пилообразной формы, расширены. Клетки их эпителия низкие, с круглыми ядрами, располагающимися уже базально. В строме отмечаются превращения, напоминающие децидуальные. (Увеличение такое же как и на рис. 18). Препараты окрашены гематоксилином с эозином.

щихся от перпендикулярного направления к поверхности слизистой, может быть оценена ошибочно.

III. Признак «просветы желез функционального слоя» разбит на такие уровни: 1. Просветы желез узкие; 2. Слегка расширены; 3. Умеренно расширены; 4. Сильно расширены; 5. Патологически расширены. Этот по-

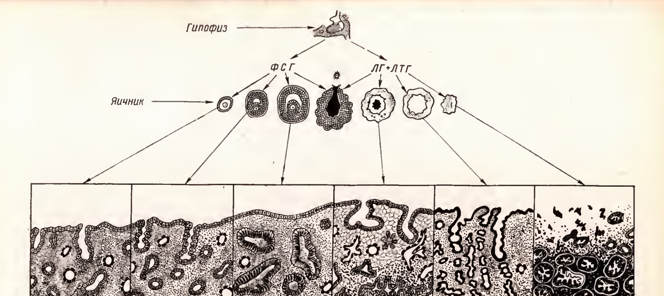


Рис. 23. Динамика морфологии функционального слоя эндометрия на протяжении нормального менструального цикла.

1. Первые дни цикла. Фолликул в начале своего развития, эстрогены значительно понижены. Начало регенерации и пролиферации функционального слоя. *2.* Первая фаза цикла. Фолликул недоразвит. Эстрогены понижены. Эндометрий в состоянии пролиферации. *3.* Конец первой фазы. Фолликул созрел. Эстрогенов достаточно. Эндометрий на высоте пролиферации. *4.* Начало второй фазы цикла, желтое тело недоразвито. Гестагены понижены. Начало секреторных преобразований эндометрия. *5.* Конец второй фазы. Созревшее желтое тело. Гестагенов достаточно. Эндометрий на высоте секреторных превращений. *6.* Обратное развитие желтого тела, падение гормонального уровня, менструальный распад эндометрия, находящегося в состоянии секреторного метаморфоза.

следний уровень употребляется для определения состояния просветов желез при гиперплазиях эндометрия.

IV. Высота цилиндрического эпителия желез эндометрия по мере развития цикла постепенно нарастает до начала секреции, после чего она снижается и железистый эпителий освободившись от секрета к концу второй фазы цикла приобретает кубическую форму.

Признак разделен на следующие уровни: 1. Железистый эпителий кубический; 2. Призматический; 3. Высокий призматический.

По мере развития цикла одновременно с постепенным нарастанием высоты цилиндрического эпителия закономерно изменяется соотношение ширины (размеров основания) клетки цилиндрического эпителия к ее высоте. Данные количественного изучения этого явления, возможно, еще более увеличили бы диагностическую ценность указанного признака.

V. Форма ядер железистого эпителия. Признак разделен нами на такие уровни: 1. Ядра железистого эпителия вытянутой формы; 2. Овальные; 3. Круглые.

Изменение формы ядер железистого эпителия идет параллельно с изменениями высоты эпителиальных клеток. В начале цикла в фазе ранней пролиферации ядра имеют вытянутую форму, поперечный размер ядра при этом значительно меньше продольного. С развитием цикла поперечник ядра увеличивается быстрее, чем длина, и ядро приобретает овальную форму, которая по мере развития второй фазы цикла все более приближается к круглой. В конце цикла ядра становятся почти круглыми.

VI. Локализация ядер эпителия желез. В начале цикла ядра эпителиальных клеток располагаются ближе к их основанию. По мере прогрессирования первой фазы, ядра постепенно передвигаются по направлению к апикальным концам клеток. Уже в фазе средней пролиферации отмечается «многорядность» ядер железистого эпителия: ядра находятся в клетках на различных уровнях, однако большинство ядер располагаются ближе к основаниям клеток, чем к апикальным их концам. В дальнейшем, в фазе поздней пролиферации, ядра размещаются ближе к просвету железы. В начале секреции происходит обратное смещение ядра по направлению к центру клетки. В фазе поздней секреции ядра распо-

лагаются почти в середине клеток. В определении этого признака можно допустить ошибку, если изучаемый срез толстый и клетки накладываются друг на друга.

Уровни признака следующие: 1. Ядра железистого эпителия у оснований клеток; 2. На различных уровнях, располагаются ближе к основаниям клеток; 3. На различных уровнях, ближе к верхушкам клеток; 4. На различных уровнях, ближе к середине клеток; 5. В середине клеток.

VII. Подъядерная вакуолизация. Появление субнуклеарных вакуолей отмечается уже в конце первой фазы цикла. Вначале они видны не во всех железах и клетках железы. В большом количестве и почти во всех клетках железистого эпителия субнуклеарные вакуоли появляются в фазе ранней секреции. Признак характерен для начала действия гестагенов. Мы выделили следующие его уровни: 1. Субнуклеарных вакуолей нет; 2. Субнуклеарные вакуоли — местами; 3. Субнуклеарные вакуоли — в большом количестве.

VIII. Децидуоподобное превращение клеток стромы наступает постепенно под влиянием действия гормона желтого тела. По мере развития второй фазы цикла в клетках стромы увеличивается количество цитоплазмы, они теряют свою веретенообразную форму. Эти изменения начинают проявляться уже в фазе ранней секреции. К концу цикла они выражены более отчетливо, особенно вокруг сосудов, где клетки стромы в это время напоминают децидуальные.

Признак разделен на уровни: 1. Децидуоподобных изменений в клетках стромы нет; 2. Децидуоподобные изменения слабо выражены; 3. Децидуоподобные изменения хорошо выражены.

IX. Состояние сосудов, питающих функциональный слой эндометрия. Слабо развитые в первой половине цикла сосуды постепенно разрастаются, число их все увеличивается. Сосуды начинают извиваться, а к концу второй фазы цикла образуются характерные клубни спиральных артерий. Мы разбили этот признак на следующие уровни: 1. Спиральные сосуды слабо развиты; 2. Спиральные сосуды извитые; 3. Спиральные сосуды сильно извитые; 4. Клубки спиральных сосудов.

Для более удобного использования при диагностике мы приводим перечисленные признаки в табл. 2. Рас-

Таблица 2. Основные морфологические признаки функционального слоя эндометрия и их уровни в различные фазы нормального менструального цикла

Признак		Фаза цикла				
		Пролиферация			Секреция	
		ранняя	средняя	поздняя	ранняя	поздняя
I.	Толщина функционального слоя	Незначительная 1	Умеренная 2	Большая 3	Большая 3	Большая 3
II.	Форма желез	Прямые 1	Слегка извитые 2	Извитые 3	Извитые 3	Пилообразные 4
III.	Просветы желез	Узкие 1	Слегка расширены 2	Умеренно расширены 3	Сильно расширены 3	Сильно расширены 4
Эпителий желез	IV. Высота	Призматический 2	Призматический 2	Высокий призматический 3	Призматический 2	Кубический 1
Эпителий желез	V. Форма ядер	Вытянутая 1	Овальная 2	Овальная 2	Овальная 2	Круглая 3
Эпителий желез	VI. Локализация ядер	У оснований клеток 1	Ближе к основаниям 2	Ближе к верхушкам клеток 3	Ближе к середине 4	В середине клеток 5
Эпителий желез	VII. Субнуклеарная вакуолизация	Нет 1	Нет 1	Местами 2	В большом количестве 3	Нет 1
VIII.	Децидуоподобные превращения стромы	Нет 1	Нет 1	Нет 1	Слабо выражены 2	Хорошо выражены 3
IX.	Состояние сосудов, питающих функциональный слой	Слабо развиты 1	Слабо развиты 1	Извитые 2	Сильно извитые 3	Клубки спиральных артерий 4

познавание фазы цикла основывается на выявлении свойственного ей комплекса уровней указанных симптомов.

Изучение таблицы показывает неодинаковую диагностическую ценность этих признаков и их уровней при дифференцировании функциональных состояний слизистой полости матки и возможность различения состояний эндометрия на основании использования не всех выделенных признаков и их уровней, а только некоторых из них.

Как явствует из представленной табл. 3 различить все выделенные функциональные состояния эндометрия можно, например, только на основании локализации ядер эпителия желез (признак VI), или формы желез и их просветов (признаки II и III), или состояния просветов желез и наличия децидуоподобных превращений клеток стромы (признаки III и VIII) и иных комбинаций двух или нескольких признаков.

Сказанное позволяет сделать вывод о том, что правильное суждение о функциональном состоянии слизистой может быть составлено и при невозможности регистрации по какой-либо причине некоторых из перечисленных признаков и их уровней. Например, препарат может быть приготовлен из очень маленького кусочка ткани, не позволяющего судить о толщине функционального слоя и о состоянии спиральных сосудов. Направление среза может быть выбрано неудачно и повлечь за собой ошибочную оценку формы желез и их просветов и т. д. Однако даже при сочетании нескольких неблагоприятных факторов, правильное распознавание функционального состояния, как это видно из таблицы, может быть обеспечено регистрацией тех признаков, определение которых не встречает затруднений в конкретном случае.

Следует отметить, что определение функциональных состояний на основании одиночных признаков или минимальных их комплексов в данном случае нельзя считать оправданным, так как регистрация признаков субъективна.

Использование же избыточных признаков способствует повышению достоверности диагностического заключения.

Особенности строения слизистой матки в период менструального кровотечения (в фазу десквамации) не внесены нами в таблицу, так как мофрологическое строе-

Таблица 3. Различительная способность отдельных признаков и их уров следовании эндометрия

Состояние функционального слоя эндометрия	I. Толщина функционального слоя			II. Форма желез				III. Просветы желез				IV. Высота эпителия желез		
	1. Незначительная	2. Умеренная	3. Большая	1. Прямые	2. Слегка извитые	3. Извитые	4. Пилообразные	1. Узкие	2. Слегка расширенные	3. Умеренно »	4. Сильно »	1. Кубический	2. Призматический	3. Высокий призматический
Ранняя пролиферация	×			×				×					×	
Средняя пролиферация		×			×				×				×	
Поздняя пролиферация			×			×				×				×
Ранняя секреция			×			×					×		×	
Поздняя секреция			×				×				×	×		

ние функционального слоя в это время соответствует фазе поздней секреции, отличаясь проявлениями некроза и распада тканевых структур.

При изучении эндометрия больных с дисфункциональными маточными кровотечениями нам приходилось наблюдать указанные признаки распада и десквамации в функциональном слое на различных стадиях пролиферации и секреции. Нередко при этом явления распада и некроза наблюдались только на отдельных участках слизистой, то есть носили очаговый характер.

После выделения распавшегося функционального слоя эндометрия в полости матки остается только базальный его слой.

Сопоставление результатов гистологического изучения препаратов-образцов из эндометрия, полученного в различные фазы нормального менструального цикла

V. Ядра эпителия желез			VI. Локализация ядер эпителия желез					VII. Субнуклеарные вакуоли			VIII. Децидуоподобные превращения стромы			IX. Спиральные сосуды			
1. Вытянутые	2. Овальные	3. Круглые	1. У основания клетки	2. Ближе к основанию	3. Ближе к верхушке	4. Ближе к середине	5. В середине клетки	1. Нет	2. Местами	3. В большом количестве	1. Нет	2. Слабо выражены	3. Хорошо выражены	1. Слабо развиты	2. Извитые	3. Сильно извитые	4. Клубки спиральных сосудов
×			×					×			×			×			
		×		×				×			×			×			
		×			×				×		×				×		
	×					×				×		×				×	
		×					×	×					×				×

и данных цитогормональных исследований влагалищного отделяемого, взятого одновременно у этих же женщин, дало следующие результаты.

1. Эндометрий, полученный накануне или во время менструации, когда фолликул в яичнике находится на ранних стадиях своего развития и его функция еще не влияет на повышение эстрогенного уровня, имеет признаки секреторных превращений и находится в начале или процессе распада и десквамации. Цитогормональное исследование показывает при этом значительно пониженный эстрогенный уровень. Если соскоб слизистой полости матки взят непосредственно после окончания менструации, то при цитогормональном исследовании определился тот же результат, а гистологически обнаруживается полное отсутствие функционального слоя эндометрия.

Таблица 4. Зависимость между фазой цикла, состоянием развития фолликула и желтого тела, данными гистологического и цитогормонального исследований при нормальном менструальном цикле

Фаза цикла	Состояние фолликула или желтого тела	Морфология эндометрия	Цитогормональное исследование
Накануне месячных, месячные, непосредственно после окончания месячных	Фолликул на ранних стадиях развития	В начале или в процессе распада; только базальный слой	Эстрогены значительно понижены
Первая половина первой фазы цикла	Недоразвитый фолликул	Ранняя или средняя пролиферация	Эстрогены понижены
Вторая половина и конец первой фазы цикла	Почти зрелый или зрелый фолликул	Поздняя пролиферация	Эстрогенов достаточно
Начало второй фазы цикла	Недоразвитое желтое тело	Ранняя секреция	Гестагены понижены
Вторая половина второй фазы и конец цикла	Зрелое желтое тело	Поздняя секреция	Гестагенов достаточно

2. Слизистая полость матки, полученная в первой половине первой фазы менструального цикла при наличии в яичнике недоразвитого фолликула, в зависимости от времени получения, находится в состоянии ранней или средней пролиферации, а уровень эстрогенов понижен.

3. Если эндометрий исследуется во второй половине или в конце первой фазы цикла, когда в яичнике имеется зрелый или почти зрелый фолликул, то строение его функционального слоя соответствует поздней пролиферации. При этом определяется эстрогенный уровень.

4. Эндометрий, полученный в начале второй фазы нормального цикла, при наличии в яичнике недоразвитого желтого тела имеет гистологическое строение, соответствующее ранней секреции. Цитогормональным исследованием определяется пониженный гестагенный уровень.

5. Во второй половине второй фазы или в конце цикла, когда желтое тело уже достигло зрелости, эндометрий находится в состоянии поздней секреции. Цитогормонально в это время устанавливается достаточная гестагенная насыщенность.

Используя упомянутые связи для определения состояния фолликула и желтого тела на основании результатов цитологического и гистологического исследований при дисфункциональных маточных кровотечениях, мы суммировали приведенные данные в табл. № 4

Из 616 обследованных нами женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями гистологически изучен эндометрий у 528 больных.

У 116 из 528 обследованных больных с дисфункциональными маточными кровотечениями, эндометрий имел строение, наблюдаемое в норме в различные фазы цикла или после возрастного прекращения функции половых желез.

У большинства же больных слизистая полость матки была найдена в состоянии гиперплазии.

Распознавание этой морфологической структуры чаще всего не вызывало затруднений (рис. 24). Было отмечено неравномерное, беспорядочное расположение желез, кистовидное расширение и извитость некоторых из них, то есть обычно имела место морфология, известная в литературе под названием «швейцарского сыра». Толщина гиперплазированного эндометрия вариабельна и, как



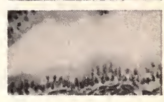


Рис. 24. Железистая гиперплазия эндометрия при маточном кровотечении, связанном с персистенцией фолликула. Беспорядочное и неравномерное расположение, кистовидное расширение отдельных желез. Состояние железистого эпителия свидетельствует об эстрогенной стимуляции (см. нижнюю часть рисунка). Увеличение как и на рис. 20. Окраска гематоксилином с эозином.

правило, избыточная. Дифференциация слоев невозможна. Поверхность эндометрия неравномерная, неровная. При усилении пролиферации утолщалась слизистая, увеличивалось количество клеток железистого эпителия, который сильно разрастался. Ядра клеток эпителия желез овальные, богатые хроматином. Количество митозов увеличено. Кажущееся увеличение количества желез, возможно, зависит от образований кистовидных расширений, которые, занимая место, оттесняют остальные железы и увеличивают таким образом их относительное количество в окружающей ткани. Истинное увеличение количества желез, как думают некоторые авторы, едва ли возможно, поскольку каждая базальная железа дает начало только одной железе функционального слоя, а ветвление желез наблюдается весьма редко. В строме образуется более густая, чем при обычной пролиферации, сеть аргирофильных волокон, неравномерно распределяющихся в различных участках. Строма в окрестностях кистовидно расширенных желез обычно более рыхлая, чем строма окружающая железы с нерасширенными просветами.

Вызвана ли гиперплазия эндометрия только действием эстрогенов, как это было в большинстве случаев, или имело место и влияние гестагенов, мы определяли на основании морфологии желез, их эпителия и состояния стромы.

Учитывались также и особенности сосудов. При гиперплазии с признаками пролиферации сосуды расширены, стенки их утолщены, в них образуются тромбы. При гиперплазии с признаками секреции наблюдается увеличенное количество сосудов без существенных изменений их стенок и без наличия тромбов.

Иногда эстрогенная стимуляция проявлялась в повышенном разрастании клеточных элементов стромы. Кист при этом почти не бывает, железы гиперпластичны и располагаются беспорядочно, эпителий желез находится в состоянии повышенной пролиферации. Плотность стромы неравномерна. Сильно разрыхленная строма лежит рядом с участками, которые могут быть приняты за воспалительные инфильтраты, хотя являются центрами роста, которые располагаются вокруг сосудов и отличаются большим богатством ретикулярных волокон. В бедных клеточными элементами участках наблю-

дается обильное пропитывание тканевой жидкостью, местами с образованием отеков. Описанная картина в работах отечественных и зарубежных авторов получила название стромального типа железистой гиперплазии (гиперплазия стромы).

На изученном материале нам не представилось возможным выделить какие-либо четкие признаки, на основании которых можно было бы разграничивать диспластический от переходного эндометрия. Диагноз ставился в зависимости от возраста женщины: диспластический эндометрий, найденный у женщины в период возрастного угасания функции половых желез, принимался за переходной. Изучение больных с дисфункциональными кровотечениями дало основание рассматривать эти состояния как проявления гиперплазии эндометрия под влиянием длительного воздействия пониженных концентраций половых гормонов в организме.

Признаком, общим для всех видов гиперплазии, является беспорядочное расположение желез. Эта особенность позволяет отличать функциональный слой, развившийся в результате патологической гормональной стимуляции, от морфологической картины, отражающей нормальные функциональные состояния.

Итак, беспорядочное расположение желез указывает на патологическую гормональную стимуляцию. При избыточной толщине эндометрия необходимо обращать внимание на патологическое расширение желез: если этот признак выражен слабо, то, по-видимому, избыточная толщина эндометрия обусловлена разрастанием стромы (гиперплазия). При сильном расширении желез ставится диагноз железистая гиперплазия эндометрия. В зависимости от состояния железистого эпителия и стромы диагноз уточняется и формулируется как железистая гиперплазия с признаками пролиферации или секреции и смешанная гиперплазия.

Если расположение желез в функциональном слое исследуемого препарата было правильным, закономерным, то это рассматривалось как признак того, что морфология функционального слоя формировалась под влиянием нормальной гормональной стимуляции и представляет собой картину, наблюдаемую в один из периодов нормального менструального цикла. Определение гистологической картины в той или иной фазе цикла производи-

лось по совокупности признаков, приведенных в табл. 2 и 3.

Если морфология желез и их эпителия на отдельных участках препарата была различной, она расценивалась как смешанный эндометрий, а при одновременном наличии гиперплазии — как смешанная гиперплазия эндометрия.

У некоторых больных с дисфункциональными маточными кровотечениями нами выявлены морфологические особенности базального слоя эндометрия, описываемые в литературе под термином «базальная гиперплазия». Базальная гиперплазия эндометрия проявляется в расширении базального слоя с кистовидными превращениями его желез, неравномерными границами с мышечным и функциональным слоями, неодинаково уплотненной в различных участках густой, состоящей из вытянутых элементов, часто фиброзной стромой. Расширение базального слоя захватывает весь эндометрий или наблюдается только на отдельных его участках. Оно не сопровождается существенным увеличением общей толщины эндометрия, так как функциональный слой при этом становится тоньше. В отделах, ближе расположенных к функциональному слою, гиперплазированный базальный слой может участвовать в его циклических превращениях.

Сосуды при базальной гиперплазии резко выделяются, стенки их утолщены, часто склерозированы, образуют клубки неправильной формы на границе с мышечной стенкой, или ближе к функциональному слою.

Базальную гиперплазию эндометрия нам удалось диагностировать только в тех случаях, когда функциональный слой отсутствовал или не носил следов патологической гормональной стимуляции. При наличии гиперплазии функционального слоя дифференциация базального слоя в соскобе или аспирате была обычно невозможной.

Результаты гистологического исследования эндометрия больных с дисфункциональными кровотечениями в соответствии с перечисленными морфологическими заключениями приведены в табл. 5.

На основании изложенного был выработан следующий алгоритм дифференциального диагностирования функциональных состояний по данным гистологического исследования эндометрия (рис. 25).

Таблица 5. Гистологическое строение эндометрия обследованных больных с дисфункциональными маточными кровотечениями

Возраст больных	Всего больных	Гистологическое строение эндометрия														Эндометрий не исследован
		Как после месячных	Ранняя пролиферация	Средняя »	Поздняя »	Ранняя секреция	Поздняя »	Смешанный эндометрий	Гиперплазия с признаками пролиферации	Гиперплазия с признаками секреции	» смешанная	» стромы	Диспластический эндометрий	Переходной эндометрий	Атрофический эндометрий	
До 20 лет	77	—	—	—	1	—	1	—	4	—	—	—	—	—	—	71
От 20 до 40 лет	317	21	2	5	33	8	3	2	134	13	33	14	32	—	—	17
Старше 40 лет	222	11	—	1	10	1	4	7	91	6	27	11	—	36	6	—
Всего	616	32	2	6	44	9	8	9	229	19	60	25	32	36	6	88

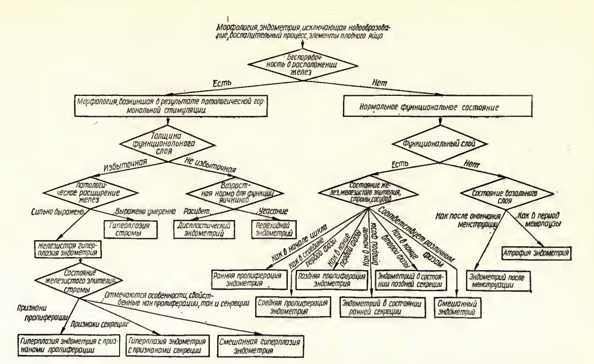


Рис. 25. Алгоритм дифференциальной диагностики морфологической картины эндометрия, наблюдаемый при дисфункциональных маточных кровотечениях.

Первым шагом диагностирования является отнесение имеющейся морфологической картины к состояниям, наблюдаемым при нормальном или нарушенном менструальном цикле на основании определения признака «беспорядочность в расположении желез», наличие которого свидетельствует о строении эндометрия, развившемся под влиянием патологической гормональной стимуляции. На следующем этапе регистрируется толщина функционального слоя. Этот признак разделен на два уровня: «избыточная» и «не избыточная». При избыточной толщине функционального слоя определяют признак «патологическое расширение желез». Если этот признак выражен умеренно, то ставится диагноз — гиперплазия стромы. При сильном расширении желез структура эндометрия расценивается как железистая гиперплазия. В зависимости от состояния железистого эпителия и стромы определяют, имеет ли место гиперплазия с признаками пролиферации, секреции или смешанная гиперплазия.

Если толщина функционального слоя умеренна, то необходимо определить возрастную норму для функции яичников. Этот признак разбит на два уровня: «расцвет» и «угасание». При наличии уровня «расцвет» гистологическое заключение — «диспластический эндометрий», а при втором уровне («угасание») — «переходной эндометрий». Этим исчерпывается ветвь алгоритма для диагностики функциональных состояний эндометрия, развившихся под влиянием патологической гормональной стимуляции.

Таким образом, дифференциация состояний, являющихся результатом патологической гормональной стимуляции, возможна на основании следующих четырех признаков: 1. Толщина функционального слоя; 2. Патологическое расширение желез; 3. Возрастная норма для функции яичников; и 4. Состояние желез, их эпителия, стромы (табл. 6).

Сочетания уровней перечисленных признаков, необходимые для дифференциации выделенных патологических структур, приведены в табл. 7.

При отсутствии беспорядочности в расположении желез морфология эндометрия расценивается как возникшая под влиянием нормальной гормональной стимуляции (правая ветвь алгоритма).

Таблица 6. Признаки и их уровни для определения морфологической картины эндометрия, возникшей вследствие патологической гормональной стимуляции

Признак	Уровни признаков
1. Толщина функционального слоя	1. Избыточная 2. Не избыточная
2. Патологическое расширение желез	1. Сильно выражено 2. Умеренно выражено
3. Возрастная норма для функции яичников	1. Расцвет 2. Угасание
4. Состояние желез, их эпителия, состояние стромы	1. Признаки пролиферации 2. Признаки секреции 3. Отмечаются признаки пролиферации и секреции

Таблица 7. Сочетания признаков и их уровней, необходимые для распознавания морфологической картины, возникшей в функциональном слое эндометрия под влиянием патологической гормональной стимуляции

Гистологическое заключение	Толщина функционального слоя	Патологическое расширение желез	Возрастная норма для функции яичников	Состояние желез, их эпителия, состояние стромы
Гиперплазия эндометрия с признаками пролиферации	1	1	0*	1
Гиперплазия эндометрия с признаками секреции	1	1	0	2
Смешанная гиперплазия эндометрия	1	1	0	3
Гиперплазия стромы	1	2	0	0
Диспластический эндометрий	2	0	1	0
Переходной эндометрий	2	0	2	0

Гистологическое заключение о принадлежности к той или иной фазе цикла вырабатывается в соответствии с приведенными ранее правилами.

0* стоит в тех клетках таблицы, где для определения состояния, указанного в строке, не понадобилось исследование соответствующего признака.

Распознавание эндометрия после месячных, атрофии эндометрия и базальной гиперплазии эндометрия производится на основании описаний соответствующих состояний.

Предлагаемая систематизация морфологических картин и способов их различия наглядно иллюстрирует возможности формализации этого раздела гистологической диагностики и может быть эффективно использована при определении характера гормональных нарушений у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЗАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Утренняя температура тела женщины на протяжении менструального цикла подвержена закономерным изменениям, что связано с естественными колебаниями гормональной насыщенности.

Для функциональной диагностики температура тела измеряется 1 раз в день,— утром в одно и то же время, натощак, в постели, после достаточного, не менее 6—7-часового ночного отдыха. Измерение температуры проводится во влагалище или в прямой кишке (можно и во рту), но всегда в одном и том же месте, одним и тем же термометром и должно продолжаться одно и то же время (5—6 минут). Это так называемая базальная температура. Она представляет собой простой и легко выполнимый тест для ориентировочного определения гормональной насыщенности женского организма. Измерение и регистрация базальной температуры по назначению врача в большинстве случаев может проводиться самой больной, как в лечебном учреждении, так и в домашних условиях. Особенность базальной температурной кривой на протяжении нормального двухфазного менструального цикла состоит в том, что в течение менструального кровотечения и на протяжении первой фазы цикла температура остается ниже 37° (36,5—36,8°), а с началом второй фазы она повышается на 0,5—0,6°, подымаясь таким образом выше 37° и оставаясь на этом уровне на всем протяжении второй фазы цикла. За день или два перед менструацией, а иногда с началом менструального кровотечения, температура снова падает ниже 37° и остается такой до начала второй фазы очередного цикла. У боль-

шинства женщин перед повышением температуры в связи с началом лютеиновой фазы бывает еще однодневное заметное предовуляционное падение температуры по сравнению с монотонной кривой первой фазы, после которого наступает подъем температурной кривой выше 37°; у некоторых женщин предовуляционное снижение отсутствует, температура сразу поднимается выше 37°. Считают, что момент овуляции совпадает с низким положением температурной кривой или самым началом ее подъема.

Переход базальной температурной кривой к повышению с началом поступления в организм гормона желтого тела может быть быстрым, иногда замедленным или ступенчатым. Наиболее характерным для нормального менструального цикла является быстрое, наступающее в течение 1—2 дней, повышение базальной температуры. Медленное или ступенеобразное ее повышение, по мнению некоторых авторов, свидетельствует о некотором понижении функции яичников, в частности, о недостаточности желтого тела (К. Н. Жмакин, 1960; П. Чамов, 1971; Buxton, 1963, и др.).

Двухфазность базальной температурной кривой является доказательством двухфазности бывшего менструального цикла. Если цикл был однофазным, то есть овуляция не имела места, то базальная температура все время остается монотонной (ниже 37°). Повышение базальной температуры во второй фазе цикла связано с действием гормона желтого тела, так как подобное повышение температуры может быть вызвано и путем введения веществ с гестагенным действием. Таким образом, базальная температура выше 37° может свидетельствовать о действии в организме гормона желтого тела или гестагенных препаратов. Повышенная базальная температура имеет место также при беременности (наличие желтого тела беременности). Базальная температура ниже 37° связана с резким понижением гормонального уровня в организме или наличием более или менее выраженного действия эстрогенов. Результаты измерений базальной температуры не могут быть использованы для определения гормональной насыщенности при наличии у больной даже незначительного повышения температуры вследствие какого-либо заболевания. Обычно измерение базальной температуры проводится в сочетании с другими методами функциональной диагностики.

ФЕНОМЕН КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ

Мазки слизи из цервикального канала, нанесенные на предметное стекло, при высыхании образуют характерные кристаллические фигуры, получившие название «пальмовых листьев», «листьев папоротника» и т. д., а самое явление — феномена кристаллизации, арборизации цервикальной слизи. Отмечена зависимость между уровнем эстрогенной насыщенности женского организма и способностью цервикальной слизи образовывать при высыхании характерные кристаллы древовидной формы. Оказалось, что и другие жидкости организма, например, слизь из полости носа, слюна, содержимое фолликула, жидкость из гидросальпинкса, спинномозговая жидкость и другие также способны давать при высыхании положительный феномен арборизации. Подобные древовидные кристаллы можно получить и в эксперименте при высушивании мазков из растворов белков или продуктов их распада в присутствии некоторых электролитов. Наличие электролитов в растворе — непременное условие появления феномена арборизации. Если цервикальную слизь подвергнуть диализу и лишить ее таким образом присутствия солей, то она теряет способность к кристаллизации. При добавлении определенного количества солей к этой же слизи способность ее образовывать древовидные кристаллы восстанавливается (Mc Cune, 1958; Zondek, 1959, и др.). Высыхание растворов электролитов без примеси белков обычно не сопровождается образованием кристаллов в виде листьев папоротника.

Из солей в цервикальной слизи находят преимущественно хлористый натрий. При наиболее выраженном признаке арборизации (наибольшее насыщение эстрогенами перед овуляцией) количество хлористого натрия в цервикальной слизи достигает 0,6—0,8%, то есть соответствует физиологической его концентрации, обычно имеющейся в секретах желез и других жидкостях организма.

Можно сказать, что феномен арборизации представляет собой неспецифическую реакцию, которая становится специфичной, если появляется при кристаллизации слизи из канала шейки матки, так как содержание электролитов в цервикальной слизи зависит от степени на-

сыщения организма женщины эстрогенами. Повышение концентрации эстрогенов в организме вызывает появление и усиление способности цервикальной слизи образовывать при высыхании фигуры в виде «листьев папоротника»; при низкой концентрации эстрогенов древовидные кристаллы не образуются. Действие гормона желтого тела также угнетает этот процесс.

Если кристаллизация цервикальной слизи полностью отсутствует, результат исследования обозначают как значительно пониженный уровень эстрогенов в организме, отрицательный феномен арборизации (—). При кристаллизации со смазанным, нечетким рисунком в виде отдельных стеблей и игл кристаллов, как бы теряющихся среди аморфной массы и клеточных элементов, диагноз ставится «незначительное насыщение эстрогенами» (+). Четко выраженная структура листа папоротника с тонким и ясным рисунком бывает при умеренной насыщенности организма эстрогенами (++). При достаточном содержании эстрогенов в организме образуются большие кристаллы, группирующиеся в древовидные фигуры более крупных размеров (+++). С 1-го до 5—6-го дня менструального цикла кристаллизация шеечной слизи отсутствует, высохшая слизь имеет аморфный вид. На 6—8-й день цикла уже появляются и постепенно усиливаются признаки кристаллизации, достигая максимума к моменту овуляции. С началом второй фазы менструального цикла происходит разрушение листков папоротника, которые со временем теряют разветвления. Фигуры кристаллов под действием гормона желтого тела постепенно становятся фрагментированными, а затем мазки теряют кристаллическую структуру и делаются аморфными (Е. М. Вихляева, 1966, и др.).

Для получения слизи влагалище раскрывается в зеркалах, влагалищная часть шейки матки вытирается тампоном. В шеечный канал на глубину около 5 *мм* вводят сухой анатомический пинцет в закрытом виде. Пинцет слегка раскрывают, а затем снова закрывают и выводят. Полученную слизь наносят на сухое предметное стекло и высушивают на воздухе, можно при небольшом подогревании, держа высоко над пламенем горелки. Препараты исследуют под малым увеличением. В сухом виде препараты могут храниться довольно долго, не теряя своей структуры.

При дисфункциональных маточных кровотечениях феномен кристаллизации цервикальной слизи не всегда может быть получен. Исследование же в таких случаях слизи из носа или слюны нерационально, так как интенсивность кристаллизации этих жидкостей в значительной мере зависит от негормональных факторов.

Использование феномена кристаллизации цервикальной слизи может быть весьма эффективным для распознавания эстрогенной насыщенности женского организма при наблюдении за больной в период отсутствия маточного кровотечения.

ИЗМЕНЕНИЕ ВНЕШНЕГО ВИДА ВЛАГАЛИЩНОЙ ЧАСТИ ШЕЙКИ МАТКИ, ФЕНОМЕН ЗРАЧКА

В зависимости от состояния насыщения женского организма эстрогенами изменяется качество и количество слизи, выделяемой шеечными железами. Наблюдая шейку матки ежедневно в течение нормального менструального цикла, О. А. Голубева (1937) отметила, что на 8—9-й день после начала цикла, а иногда и раньше, наружное отверстие цервикального канала становится шире, в нем появляется стекловидная прозрачная слизь. Это явление постепенно усиливается, достигая максимума при наиболее значительном насыщении организма эстрогенами, перед овуляцией. Наружный зев при этом значительно расширен, поперечник его может достигать $\frac{1}{4}-\frac{1}{3}$ *см* в диаметре, наружное отверстие цервикального канала при направлении на него света кажется темным, как зрачок глаза (откуда и название — симптом «зрачка»). После овуляции зияние наружного зева постепенно уменьшается и затем полностью исчезает с развитием второй фазы менструального цикла. Расширение шеечного канала связано не только с увеличением количества слизи, продуцируемой железами цервикального канала, но и с изменением тонуса мускулатуры шейки матки. При оценке симптома «зрачка» легкое зияние наружного отверстия цервикального канала рассматривается как признак незначительного насыщения организма эстрогенами (+), умеренно выраженное зияние считается признаком умеренного (++), а максимальное — максимального насыщения эстрогенами (+++).

НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ НАСЫЩЕННОСТИ

Цитологическое исследование влагалищного отделяемого, гистологическое изучение эндометрия, базальная температура, феномен кристаллизации цервикальной слизи и симптом зрачка применяются для определения нормальной и нарушенной функции половых желез наиболее широко. Известны и другие методы функциональной диагностики, сравнительно редко применяющиеся в практической работе врача. Чтобы составить представление о состоянии гормональной насыщенности женского организма, применяют определение динамики изменений pH влагалищного и шеечного содержимого (Е. С. Туманова, И. Ю. Подольская, 1952; Troszynski, 1957, и др.), абдоминовагинального электрического потенциала (Parsons, Mac Millan, 1958, и др.). Наблюдая циклические изменения тягучести цервикальной слизи Havranek (1959) заключил, что тягучесть слизи представляет собой хорошее диагностическое пособие для определения оптимума концепции, так как ее максимум, по-видимому, совпадает с периодом овуляции. Автор сравнивал изменения тягучести с другими известными тестами для определения функциональных состояний и сделал вывод о возможности практического использавания этого метода.

Ориентировочное суждение о гормональной насыщенности женского организма может быть получено и на основании микроскопического исследования мазков из влагалищного отделяемого, окрашенных растворов Люголя.

В различных слоях вагинального эпителия содержится неодинаковое количество гликогена. Им наиболее богаты поверхностные слои, базальные и парабазальные клетки почти не содержат гликогена. Если на подсушенный на воздухе мазок из вагинального отделяемого нанести несколько капель раствора Люголя, то клеточные элементы, имеющиеся в препарате, приобретут различную окраску в зависимости от содержания в них гликогена. Клетки поверхностного слоя окрасятся в шоколадный цвет, нижележащих слоев — в менее насыщенные тона шоколадного цвета. Базальные и парабазальные клетки будут светло-желтые (Д. А. Новицкий, 1947).

По количеству интенсивно окрашенных клеток судят об эстрогенной насыщенности.

Т. С. Рачковская (1966), Mc Sweeney (1964) и другие применяли для определения времени овуляции симптом «пятна». Определение симптома «пятна» основывается на реакции между ионами хлора с нитратом серебра в присутствии хромистого калия как индикатора. Лист фильтрованной бумаги пропитывали растворами нитрата серебра и хромистого калия. Под влиянием ионов хлора приготовленная таким образом бумага окрашивалась в коричневый цвет. Для получения стандарта на приготовленную бумагу наносились капли раствора хлористого натрия в концентрации от 0,1 до 1%. При этом образовывались пятна различной интенсивности окраски, с которыми затем сравнивали пятно, полученное при нанесении цервикальной слизи. Окраска пятна, соответствующая 0,1—0,2% концентрации стандартного раствора расценивалась как эстрогенная недостаточность, а соответствующая пятну от 0,8—0,9% раствора — как повышенная насыщенность эстрогенами. Промежуточные величины (от 0,2 до 1,8%) соответствовали различной степени эстрогенной насыщенности.

Для диагностики гормональных состояний иногда применяют внутрикожную пробу — введение 0,1—0,2 *мл* масляного раствора эстрогенов, содержащего 10 000 ед. в 1 *мл*, или 0,5% раствора прогестерона в кожу внутренней поверхности плеча, предплечья или голени. Положительная внутрикожная проба выражается в образовании на месте введения гормона красной зудящей папулы от 0,5 до 2 *см* в диаметре. Положительная внутрикожная проба свидетельствует о значительном уровне эстрогенной насыщенности.

Определение количества эозинофилов и тромбоцитов в крови, липоидов во влагалищном отделяемом, содержания аскорбиновой кислоты в моче, глюкозы в цервикальной слизи и другие более редкие методы диагностики функциональных состояний в распознавании нарушений при функциональных маточных кровотечениях фактически почти не находят применения.

Интерпретация количественных показателей, получаемых при биохимическом определении содержания гормонов в организме женщины. Для правильного толкования результатов количественного определения гормонов в мо-

че и крови женщины при помощи биохимических методик необходимо знать величины этих показателей в норме и при различных функциональных расстройствах.

Содержание эстрогенов в суточном количестве мочи и в крови женщины

В настоящее время из мочи здоровой женщины выделено около 20 различных фракций натуральных эстрогенов. Практическое значение имеет пока определение наиболее полно изученных трех основных фракций — эстрона, эстриола и эстрадиола.

Сразу после рождения в моче новорожденной девочки содержится значительное количество эстрогенов, которые исчезают в ближайшие дни. Содержание эстрогенов в моче в последующие годы остается низким и заметно повышается только по мере приближения пубертатного возраста. В период расцвета функции половых желез выделение эстрогенов бывает наиболее высоким. Количество выделяемых эстрогенов у здоровой женщины ритмически изменяется и зависит от фазы менструального цикла. В начале и в конце цикла выделение эстрогенов бывает минимальным. По мере развития первой фазы цикла количество выделяемых с мочой эстрогенов постепенно возрастает. В середине цикла наблюдается резкое повышение выделения эстрогенов (овуляционный пик), за которым следует падение эстрогенного уровня. Новое увеличение количества эстрогенов связано с функционированием желтого тела (лютеиновый пик эстрогенов). Перед менструацией уровень эстрогенов значительно понижается. Овуляционный пик выражен всегда отчетливо. Лютеиновый пик эстрогенов может быть столь же высоким, как и овуляционный, но иногда слабо выражен, или совсем отсутствует. Время появления указанных пиков у разных женщин сильно варьирует и зависит от длительности цикла (О. Н. Савченко, 1967; Sas, 1959, и др.).

Пока у женщины сохраняется нормальный менструальный цикл, выделение эстрогенов с мочой почти не изменяется с возрастом. При наступлении менопаузы картина резко меняется. Уже первая задержка менструации

сопровождается значительным падением выделения эстрогенов. Во время нерегулярных менструаций периоды задержек с низким выделением эстрогенов могут сменяться периодами возобновления циклической деятельности с выделением эстрогенов, достигающим величин, соответствующих нормальным для периода расцвета функции половых желез. Характер экскреции эстрогенов в это время также напоминает нормальный менструальный цикл, только овуляционный пик бывает выражен меньше чем лютеиновый. При появлении ановуляторных циклов также может наблюдаться повышение выделения эстрогенов с мочой до величин, характерных для нормального менструального цикла. При этом бывает только один длительный подъем уровня эстрогенов, который падает перед наступлением менструации (О. Н. Савченко, 1967; Brown, 1959, и др.). После окончательного прекращения менструаций выделение эстрогенов с мочой резко снижается.

Большинство авторов, исследовавших выделения эстрогенов при дисфункциональных маточных кровотечениях, приходят к одному выводу, что при кровотечениях, связанных с персистенцией фолликула, выделение эстрогенов может быть повышено в большей или меньшей степени, но может оставаться и в пределах величин, свойственных нормальному менструальному циклу. Пониженные уровни эстрогенов наблюдаются при других формах функциональных нарушений (Kaiser, 1966, и др.).

Что касается абсолютных количеств эстрогенов, выделяемых с мочой в течение суток в различные периоды жизни, то данные, приводимые отдельными авторами, довольно разноречивы. При определении эстрогенов пользуются биологическими или химическими методами. Биологические методы основаны на способности эстрогенов вызывать течку или увеличение матки у подопытных животных. Эти методы очень чувствительны, но применение их дает большие различия получаемых величин. Это объясняется индивидуальной реактивностью животных, а также тем, что биологическая активность испытуемого субстрата может существенно изменяться в связи с присутствием других стероидов, в зависимости от скорости их всасывания и т. д. Химические методы определения эстрогенов в моче достаточно сложны и трудоемки. Результаты их применения различными авторами также

Таблица 8. Количество эстрогенов, содержащихся в суточном количестве мочи женщин, мкг (фракционное определение эстрогенов по методу Brown)

Автор и год	Время определения	Эстрон	Эстрадиол	Эстриол	Суммарные эстрогены
Период полового созревания					
Ю. А. Крупко—Большова, 1955	28-й день цикла	1,92	1,34	3,78	7,04
	7-й » »	3,92	5,10	3,48	12,48
	14-й » »	6,94	4,02	5,20	15,56
	21-й » »	2,64	1,90	6,68	11,24
	Ювенильное кровотечение	6,42	24,57	13,62	44,61
З. Я. Аничкова, Г. М. Лещинюк, 1965	Первая половина менструального цикла	0,0—23,0	0,0—9,0	0,0—28,0	2,0—58,5
	Вторая половина цикла	0,6—14,0	0,2—8,0	0,2—33,5	2,7—49,7
А. Ф. Добротина, 1967	Ювенильные кровотечения	4,0±0,1	2,4±0,1	6,6±0,2	13,0±0,4
Период расцвета функции половых желез					
О. Н. Савченко, Г. Г. Степанов, 1961, 1964	Фолликулиновая фаза цикла	0,0—28,2	0,0—14,8	2,0—39,8	
	Лютеиновая фаза	0,0—18,9	0,0—9,5	1,5—36,6	
Brown, 1959	Менструация	5 (4—7)	2 (0—3)	6 (0—15)	
	Овуляция	20 (11—31)	9 (4—14)	28 (13—54)	
	Средина лютеиновой фазы	14 (10—23)	7 (4—10)	22 (8—72)	

Е. И. Петранюк, 1964	Овуляционный пик	19,7±1,6 (12—27,2)	9,6±1,1 (4,0—15,3)	30,7±4,1 (10,2—55,3)	
	Лютеиновый пик	27,0—64,5	2,0—22,8	14,1—35,6	
А. Ф. Добротина, 1967	Функциональные кровотечения:	6,2±0,3	4,0±0,2	10,3±0,5	20,5±0,8
Период увядания функции половых желез (климактерический период)					
О. Н. Савченко, 1967	Функциональные кровотечения				
	Период задержки менструации	0,0—4,1	0,0—4,2	0,0—7,5	1,6—14,5
	Ановуляторный цикл	0,3—24,4	0,8—18,5	2,8—31,0	3,9—60,0
	Овуляторный цикл	0,0—18,0	0,0—8,9	1,5—95,8	6,3—108,8
А. Ф. Добротина, 1967	Функциональные кровотечения	7,2±0,4	3,7±0,2	11,9±0,6	22,8 ±1,0
Период возрастного прекращения функции половых желез (менопауза)					
О. Н. Савченко, Г. С. Степанов, 1963	Менопауза до 2 лет	5,4 (0—19)	2,4 (0—7,3)	10,4 (0—32,5)	15,7±11,3
	Менопауза 2—5 лет	1,8 (0—4,3)	0,4 (0—3,3)	3,6 (0—12,7)	5,9±3,7
	Менопауза более 5 лет	1,3 (0—8,9)	0,6 (0—4,4)	2,8 (0—10,2)	4,7±3,1
После оперативного удаления половых желез (кастрация)					
О. Н. Савченко, 1964	Возраст 23—35 лет	2,0±0,77	1,6±1,23	1,0±1,04	4,6±1,4
	39—51 год	2,0±0,83	1,0±0,81	4,2±1,09	7,7±3,4

нередко довольно разнообразны. Для того, чтобы можно было составить представление об абсолютных количествах эстрогенов по основным фракциям в моче женщин в различные периоды жизни мы приводим данные, полученные некоторыми авторами при использовании оригинальной или модифицированной методики, предложенной Brown (табл. 8).

Количество эстрогенов в суточной моче в первые недели беременности сохраняется на уровне, соответствующем средине фолликулиновой фазы цикла, с 5—7-й недели начинается медленное увеличение, а на 10—12-й неделе — новый крутой подъем выделения эстрогенов. Нарастание количества эстрогенов происходит до самых родов, но в интервале 24—32 недель беременности темп нарастания несколько замедляется, а затем наступает новое усиление выделения эстрогенов. К 5-му месяцу беременности выделение эстрогенов увеличивается в 30 раз, а к концу беременности — примерно в 1000 раз по сравнению с нормальным менструальным циклом (О. Н. Савченко, 1967, и др.). Патологически повышенное выделение эстрогенов с мочой наблюдается при опухолях яичника (гранулезоклеточной, текоме, фиброме, опухоли Бреннера), при хорионэпителиоме яичника, синдроме Кушинга. Пониженное количество эстрогенов в моче имеет место при первичной и вторичной аменорее, угрожающем аборте, преэклампсии, во время лактации, в период полового созревания, после двусторонней адреналэктомии, после гипофизэктомии, при синдроме Турнера.

Существуют химические методы для определения эстрогенов в крови, но их применяют мало.

Содержание эстрогенов в крови невелико (десятые доли микрограмма отдельных фракций эстрогенов в 100 *мл* плазмы крови). Поэтому существующие биохимические методики определения эстрогенов в крови требуют большого количества крови, например, 90 *мл* одного анализа. При динамическом исследовании эстрогенов мочи и плазмы на протяжении нормального менструального цикла отмечается соответствие между получаемыми величинами. В период менопаузы содержание эстрогенов в крови очень низкое. Лишь иногда обнаруживаются следы эстрона и эстрадиола, эстриол всегда отсутствует. При беременности содержание эстрогенов в крови также закономерно увеличивается, но в значительно меньшей степени,

чем в моче, всего в 5—10 раз по сравнению с концентрациями, определяемыми на протяжении менструального цикла (О. Н. Савченко, 1967, и др.).

Динамика суточной экскреции прегнандиола

Гормон желтого тела выделяется из организма с мочой в виде прегнандиола, представляющего собой продукт метаболизма прогестерона, его соединение с натрием и глюкуроновой кислотой. В возрасте до полового созревания выделение прегнандиола с мочой незначительно. Так, З. Я. Аничкова (1965), Ю. А. Крупко—Большова (1966) и другие находили у менструирующих девочек в возрасте до 14 лет низкие цифры выделения прегнандиола без выраженных ритмических колебаний, что объясняется, по-видимому, ановуляторным характером исследованных менструальных циклов. Повышение количества прегнандиола, а также характерная цикличность его выделения отмечается только с установлением двухфазных циклов с достаточным развитием и функцией желтого тела — основного источника прогестерона. Прегнандиол, появляющийся в моче у девочек еще в предпубертатном возрасте, является, вероятно, продуктом надпочечников. В период половой зрелости при нормальном двухфазном менструальном цикле в начале цикла выделения прегнандиола несколько выше. Оно достигает минимума на 4-й день цикла, что объясняется, возможно, продуцированием прогестерона желтым телом предыдущего цикла. В дальнейшем, до образования нового желтого тела, выделение прегнандиола остается низким, однако у большинства обследованных женщин обнаруживается небольшое повышение выделения прегнандиола, совпадающее с овуляционным пиком эстрогенов или предшествующее ему на один день. Затем выделение прегнандиола снова снижается. Новый подъем начинается через 1—3 дня после овуляции и достигает максимума через 5—7 дней после овуляции. Перед наступлением менструации количество выделяемого прегнандиола снижается приблизительно вдвое против средних для лютеиновой фазы величин.

В климактерическом периоде при ановуляторных менструальных циклах количество выделяемого прегнанди-

ола остается монотонным и низким, при появлении овуляторных циклов количество прегнандиола может повышаться до величин, характерных для нормальной лютеиновой фазы у женщины детородного возраста. В менопаузе наблюдается постоянное низкое выделение прегнандиола (О. Н. Савченко, 1967; Sas, 1959, и др.).

Повышенное количество прегнандиола в моче отмечается после терапии прогестероном или адренокортикотропным гормоном, при синдроме Штейн-Левенталя, врожденной гиперплазии коры надпочечников и некоторых типах синдрома Кушинга. Низкие цифры выделения прегнандиола наблюдаются при первичной и вторичной аменорее. Абсолютные количества прегнандиола, выделяемого с мочой, по данным различных авторов, не всегда совпадают, но все же результаты более однородны, чем при определении эстрогенов. Приводим данные некоторых авторов о содержании прегнандиола в *мг* в суточной моче в различные периоды жизни женщины (табл. 9).

С наступлением беременности количество прегнандиола, выделяемого с мочой постепенно увеличивается. В первые недели это увеличение выражено незначительно, хотя уже на 2-й неделе количество прегнандиола ясно превышает уровень второй фазы цикла. Некоторые авторы (Wagner, 1955, и др.) использовали определение прегнандиола для диагностики ранних сроков беременности, указывая, что увеличение количества прегнандиола, выделяемого с мочой за сутки выше 5 *мг*, следует считать доказательным для установления раннего срока беременности. Количество от 2,5 до 5 *мг* прегнандиола, определяемое в сутки, также может свидетельствовать о наличии беременности, если этот уровень гормона держится неизменным больше 10 дней. На 4-м месяце беременности начинается более интенсивное увеличение количества выделяемого прегнандиола. Особенно быстро кривая выделения прегнандиола идет вверх в период 24—32-й недели, затем уровень экскреции в последние недели беременности почти не меняется или даже слегка снижается перед наступлением родов.

По сравнению с максимальным выделением прегнандиола во вторую фазу цикла, в период расцвета желтого тела, количество его при беременности возрастает более чем в 10 раз.

Таблица 9. Содержание прегнандиола (в мг) в суточном количестве мочи у женщин в различные периоды жизни

Автор и год	Метод определения	Время определения	Количество прегнандиола, *мг*
Период полового созревания			
Ю. А. Крупко — Большова, 1965	Guterman в модификации Г. В. Ордынец	Ановуляторные циклы	3,11 — 3,81
		Овуляторные циклы в 15—16 лет	2,22 — 7,36
		Овуляторные циклы в 17—18 лет	2,57 — 5,65
З. Я. Аничкова, Г. М. Лещинюк, 1965	Klopper, Michie, Brown	Ановуляторные циклы в 12—15 лет	0,2 — 0,8
		Овуляторные циклы в 12—15 лет	0,4 — 4,3
А. Ф. Добротина, 1966	»	Ювенильные кровотечения	0.304 ± 0.013
Период расцвета функции половых желез			
Brown и др., 1958	»	Фолликулиновая фаза	0,5 — 2,0
		Лютеиновая фаза	2,0 — 8,0
М. Г. Арсеньева, и др., 1967	Klopper, Michie, Brown	Фолликулиновая фаза	0,620 (0,141 — 1,900)

Продолжение табл.

Автор и год	Метод определения	Время определения	Количество прегнандиола, *мг*
Wagner и др., 1966	Sommerville и др.	Лютеиновая фаза	2,930 (1,600 — 4,410)
		Фолликулиновая —»—	1,4 (1,0 — 1,9)
		Лютеиновая —»—	3,4 (2,3 — 4,5)
А. Ф. Добротина, 1966	Klopper и др.	Функциональное кровотечение	0,394 ± 0,024
Период угасания функции половых желез (климакс)			
О. Н. Савченко, Г. С. Степанов, 1964	»	Ановуляторные циклы	Как в фолликулиновую фазу цикла
		Овуляторные —»—	Как при нормальном цикле
А. Ф. Добротина, 1966	»	Функциональные кровотечения	0,314 ± 0,014
Период прекращения функции половых желез (менопауза)			
О. Н. Савченко, 1967	»	Разные сроки после прекращения менструации	0,200 — 1,800

Определение содержания прогестерона в крови стало возможным только с применением более чувствительных методов исследования — флуорометрии, изотопных методов, газовой хроматографии. Динамика содержания прогестерона в крови такая же, как и прегнандиола в моче — в первую фазу менструального цикла наблюдаются более низкие величины (0,1—2,3 *мкг* на 100 *мл*), чем во вторую фазу (1,8—3,7 *мкг* на 100 *мл*). Содержание прогестерона в крови при беременности возрастает по мере ее прогрессирования: 1,9—2,1 *мкг* на 100 *мл* в 9—11 недель беременности, 7,3—8,7 *мкг* на 100 *мл* в 20—30 недель, 6,5—16,0 *мкг* на 100 *мл* в 39 недель беременности (О. Н. Савченко). Высокое содержание прогестерона в крови сохраняется и во время родов.

ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Как известно, маточные кровотечения у больных без выраженных изменений в морфологии половых органов могут являться проявлением следующих заболеваний и патологических процессов, протекающих в гениталиях и других органах и системах: эктопическая беременность, нарушенная маточная беременность, которую уже нельзя сохранить (аборт в ходу, неполный аборт, остатки аборта), нарушенная маточная беременность, которую еще можно попытаться сохранить (угрожающий и начинающийся аборты), злокачественные новообразования гениталий, нарушения функции половых желез, доброкачественные новообразования гениталий, воспалительные процессы.

Таким образом, при диагностировании дисфункциональных маточных кровотечений врачу приходится решать две самостоятельные задачи: установление связи кровотечения с нарушением функции половых желез, то есть последовательное исключение всех возможных иных причин маточного кровотечения, распознавание формы дисфункционального кровотечения и выявление причины, вызвавшей обнаруженную форму нарушения.

О решении первой задачи будет рассказано в главе «Кибернетические методы в диагностике метроррагий». В данной же главе рассказывается о возмож-

ностях распознавания формы нарушения деятельности половых желез после того, как связь имеющегося кровотечения с нарушением функции половых желез может считаться установленной.

Нарушения функции яичников обычно являются следствием различных вредных влияний на сому, висцеру, нервную систему или психику больных (К. Н. Жмакин, 1960; А. Э. Мандельштам, 1963; В. И. Бодяжина, 1967; Staemmler, 1958, и др.). Поэтому для успешного лечения имеющегося функционального нарушения необходимо установить и по возможности устранить или ослабить действие вызвавшей его причины, хотя это и не всегда возможно для лечащего врача.

К. Н. Жмакин предложил следующую классификацию причин, которые рассматриваются как этиологические факторы, приводящие к нарушениям менструальной функции:

1. Чрезмерные психические потрясения, психические и нервные заболевания.

2. Неблагоприятные материально-бытовые условия, количественные и качественные нарушения питания, авитаминоз.

3. Профессиональные вредности.

4. Инфекционные, септические заболевания, туберкулез, гонорея, паразитарные заболевания.

5. Соматические заболевания (кроветворной системы, сердечно-сосудистой системы, печени и др.). Многие авторы (А. Э. Мандельштам, 1949; В. И. Бодяжина, 1967; Matsumoto, 1960, и др.) также отмечают большое значение нарушений нормального психического и нервного статуса под влиянием заболеваний, нервного перенапряжения, острой и хронической травматизации психики. Кроме того, придается значение и механическим, токсическим, температурным и другим травмам различных органов и тканей, местным расстройствам кровообращения, автоиммунизации, наследственным и другим факторам, определяющим адаптационные возможности организма (М. Юлес, И. Холло, 1976, и др.).

Отклонения от нормы в системе гипоталамус — гипофиз—яичники может наблюдаться как при прямом, так и при опосредствованном воздействии различных повреждающих факторов на отдельные звенья указанного комплекса.

Что касается патогенеза, механизма возникновения нарушений функции половых желез, то при наличии одного или нескольких этиологических факторов патогенез этих нарушений может быть различным в зависимости от того, на каком уровне сложной нейро-эндокринной регуляции произошло наиболее значительное повреждение. В зависимости от уровня, на котором преимущественно проявляется нарушение, различают корково-гипоталамическую, гипофизарно-гипоталамическую, гипофизарную, овариальную, маточную, тиреоидную и надпочечниковую формы аномалий менструальной функции (К. Н. Жмакин, 1960). При этом как дисфункциональное маточное кровотечение, так и аменорея могут представлять собой стадии развития единого патологического процесса — нарушения функции половых желез (К. Н. Жмакин, 1960; А. Э. Мандельштам, 1963; П. Г. Шушания, 1963, и др.).

При дисфункциональном маточном кровотечении происходят изменения в эндометрии, независимо от характера и механизма действия причин, вызвавших нарушение. Состояние же эндометрия и в норме, и при функциональных нарушениях обусловливается преимущественно воздействием половых гормонов — эстрогенов и гестагенов — продуцируемых фолликулом или желтым телом яичника. Поэтому для эффективного непосредственного воздействия на эндометрий при дисфункциональном маточном кровотечении необходимо точное определение характера изменений в системе яичник — матка, определение формы функционального нарушения. Нам кажется возможным рассматривать формы функциональных нарушений при дисфункциональных кровотечениях и связанные с ними изменения гормональных состояний как результат удлинения времени существования или атрезии фолликула или желтого тела на отдельных стадиях их развития. Мы предлагаем диагностировать формы функциональных нарушений при дисфункциональных маточных кровотечениях на основании определения фазы, на которой произошло торможение в развитии или атрезия фолликула или желтого тела.

Обоснованием для такого определения форм нарушений функции половых желез при дисфункциональных маточных кровотечениях послужили следующие факты.

1. Отдельные формы функциональных нарушений при дисфункциональных маточных кровотечениях уже рассматриваются как результат патологически удлиненного существования (персистенции) или атрезии некоторых стадий развития фолликула или желтого тела в работах отечественных и зарубежных авторов (К. Н. Жмакин, 1960; А. Э. Мандельштам, 1963; В. И. Бодяжина, 1967; Kaiser, 1962, и др.).

2. Дисфункциональное маточное кровотечение может наблюдаться в любой фазе менструального цикла, при самых различных уровнях насыщения половыми гормонами — от сниженного до повышенного количества эстрогенов или гестагенов, что подтверждается биохимическими (О. Н. Савченко, 1967; А. Ф. Добротина, 1967; и др.), цитогормональными (Н. А. Зайцев, 1966; Zinser, 1957, и др.) и другими методами определения гормональной насыщенности женского организма.

3. Обнаруживаемые при дисфункциональных кровотечениях уровни гормональной насыщенности соответствуют таковым в определенные периоды нормального менструального цикла. Однако, в отличие от нормального цикла, когда происходят известные закономерные изменения гормональной насыщенности, определяемые при дисфункциональных кровотечениях гормональные уровни остаются относительно постоянными в течение более или менее длительного времени.

Все это и дает основание рассматривать формы нарушений функции половых желез как результат более длительного, чем в норме, существования (персистенции) определенных стадий развития фолликула или желтого тела.

На основании использования доступных методов исследования (цитологического, гистологического, измерения базальной температуры и др.) можно выделить следующие стадии развития фолликула и желтого тела (рис. 26).

1. Начало развития очередного фолликула (эстрогены значительно понижены).

2. Недоразвитый фолликул (эстрогены понижены).

3. Созревший фолликул перед овуляцией (эстрогенов достаточно).

4. Фолликул непосредственно после овуляции (количество эстрогенов достаточно или эстрогены понижены).

5. Недоразвитое желтое тело (гестагены понижены).

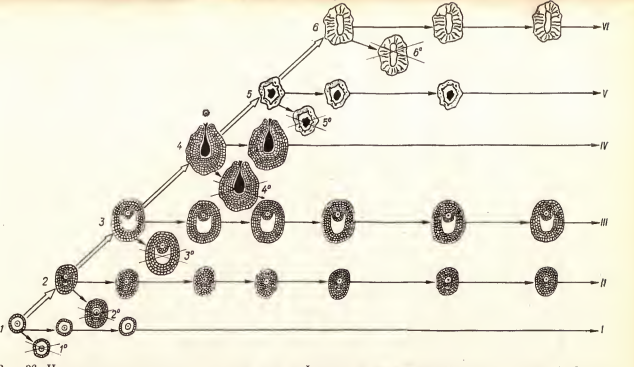


Рис. 26. Нарушения деятельности яичников при дисфункциональных маточных кровотечениях. *1—2—3—4—5—6* — фолликул, а затем желтое тело на протяжении нормального цикла.

1—1°, 2—2°, 3—3°, 4—4°, 5—5°, 6—6° — быстрое обратное развитие, атрезия фолликула или желтого тела (условно изображено перечеркиванием соответствующих стадий) *1—I, 2—II, 3—III, 4—IV, 5—V, 6—VI*, — длительное существование, персистенция отдельных стадий развития фолликула и желтого тела (условно представлено повторением соответствующих рисунков).

6. Созревшее желтое тело (гестагенов достаточно).

На основании изложенных клинических наблюдений можно допустить возможность как персистенции, так и атрезии различных стадий развития фолликула или желтого тела (см. рис. 26).

Формы функциональных нарушений, вызванные торможением развития фолликула или желтого тела, условно представлены повторением изображения соответствующей стадии по горизонтали, а атрезии — перечеркиванием соответствующих рисунков.

Распознавание и дифференцирование отдельных форм функциональных нарушений производится главным образом на основании определения гормональной насыщенности и учета анамнестических данных — времени начала кровотечения по отношению к циклу.

Для клинической характеристики имеющегося маточного кровотечения применяют следующие термины: 1. Гиперменорея — усиление менструальной кровопотери при сохранившемся ритме менструации и нормальной продолжительности менструального кровотечения; 2. Пройоменорея — учащение менструаций за счет сокращения межменструального периода при сохраненной длительности самого менструального кровотечения и не превышающем норму количестве теряемой при менструации крови; 3. Полименорея — увеличение продолжительности менструального кровотечения, затяжная менструация (более 7 дней) при нормальной длительности менструального цикла и умеренной менструальной кровопотере; 4. Менорагия — обильная и длительная менструация при сохраненной продолжительности менструального цикла; 5. Метрорагия — маточные кровотечения, лишенные какой-либо цикличности.

Для распознавания формы функционального нарушения необходимо знать время начала дисфункционального кровотечения по отношению к циклу. Как известно, дисфункциональные маточные кровотечения могут начинаться до начала, в срок или после окончания менструации, в середине межменструального периода, после задержки менструации, а также протекает в виде беспорядочных ациклических кровотечений. Данные анамнеза о времени начала кровотечения по отношению к циклу дают возможность ориентировочно судить об ожидаемой гормональной насыщенности у больной.

Замедленное развитие
очередного фолликула

Прекращение менструального кровотечения связано с естественной эпителизацией базального слоя, обнажившегося после менструальной отслойки функционального слоя эндометрия. Начало регенерации функционального слоя зависит от влияния эстрогенных гормонов, поступающих от очередного растущего фолликула, развитие которого и обеспечивает нормальное течение начавшегося менструального цикла. Если развитие очередного фолликула по каким-либо причинам запаздывает, затормаживается в самом начале менструального цикла, то выделяемое этим фолликулом количество эстрогенов может оказаться недостаточным для обеспечения своевременной регенерации эндометрия.

Раневая поверхность после менструальной отслойки функционального слоя существует более длительно, чем в норме, и это приводит к увеличению продолжительности менструального кровотечения или к появлению кровотечения сразу же или вскоре после окончания менструации. В механизме появления этого кровотечения играет определенную роль и пониженная сократительная деятельность матки в связи с пониженным количеством эстрогенов в организме и возможным ее недоразвитием. Замедленное развитие очередного фолликула с точки зрения патогенеза можно рассматривать как персистенцию одной из самых ранних стадий развития фолликула (см. 1—I на рис. 26). При этом кровотечение, являющееся как бы продолжением бывшей менструации, появляется в результате продолжительного существования однообразного, значительно пониженного уровня эстрогенов. Клинически кровотечение при замедленном развитии очередного фолликула начинается вскоре после окончания менструации или проходит в виде начавшейся в срок, но затянувшейся менструации. Кровотечение при замедленном развитии очередного фолликула чаще бывает небольшим, обычно оно протекает в виде кровомазанья, длящегося после окончания срока менструации (рис. 27).

При распознавании этой формы функционального нарушения необходимо учитывать указанное время начала кровотечения по отношению к циклу, а также уровень

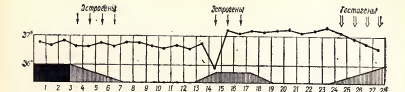


Рис. 27. Слева — замедленное развитие очередного фолликула. Начало кровотечения после окончания месячных. Базальная температура понижена. Для лечения назначены эстрогены. В середине рисунка — кровотечение при падении гормонального уровня после овуляции. Начало кровотечения в срок овуляции. Базальная температура после овуляции повысилась. Кратковременно назначены эстрогены. Справа — персистенция недоразвитого желтого тела. Кровотечение появилось перед началом месячных. Базальная температура немного повышена. Лечение гестагенами.

насыщения эстрогенными гормонами. Как известно, в начале менструального цикла в организме и в норме имеет место незначительное количество эстрогенов, постепенно повышающееся по мере роста фолликула. При замедленном развитии очередного фолликула резко пониженный уровень эстрогенов остается в течение нескольких дней после окончания менструации. Кровотечение продолжается до тех пор, пока не произойдет достаточная эпителизация эндометрия под влиянием повышения уровня эстрогенов в организме. Увеличение количества эстрогенов может быть связано со спонтанной нормализацией дальнейшего развития фолликула или введением эстрогенов в виде лекарственных препаратов.

Цитогормональное исследование вагинального отделяемого при замедленном развитии очередного фолликула показывает значительное понижение уровня эстрогенов в организме, то есть уровень эстрогенов, наблюдаемый при нормальной менструации. Базальная температура у таких больных ниже 37°. Признак зрачка определить обычно не удается. Кристаллизация цервикальной слизи также свидетельствует о значительном понижении уровня эстрогенов.

Для лечения кровотечений, связанных с замедленным развитием очередного фолликула, используются эстрогенные препараты. Обычно применяют небольшие дозы. Kaiser (1966) применял введение эстрадиол-бензоата по 1—2 *мг* в день парентерально или внутрь в течение 1—3

дней. Мы использовали более низкие дозы эстрогенов, начиная с 500 МЕ фолликулина или синэстрола. Если кровотечение не останавливается после 1—2 инъекций, дозу постепенно увеличивают (на 500 МЕ ежедневно) и лечение продолжается до прекращения кровотечения. Если последняя вводившаяся доза эстрогенов не превышает 1000—1500 МЕ, то после остановки кровотечения введение препарата эстрогенного действия можно прекратить сразу. При использовании более высоких доз, препарат отменяют постепенно, уменьшая вводимую дозу на 500—1000 МЕ ежедневно.

Для повышения тонуса мышцы матки показано одновременное назначение сокращающих матку средств.

Гормональный уровень, свойственный замедленному развитию очередного фолликула, наблюдается также при всех видах атрезий — быстром обратном развитии (гибели) фолликула или желтого тела на одной из стадий их развития, при которых также имеет место значительно сниженный эстрогенный уровень. Отличаются эти формы временем появления кровотечения по отношению к циклу, а также результатом гистологического исследования эндометрия.

Персистенция недоразвитого фолликула

При этой форме нарушения происходит как бы растягивание во времени средины первой фазы менструального цикла, когда растущий фолликул находится в более или менее недоразвитом состоянии. При этом кровотечение наступает в результате длительного существования однообразного или лишь незначительно изменяющегося пониженного уровня эстрогенов (см. 2—II на рис. 26). Кровотечение при персистенции недоразвитого фолликула клинически не отличается от кровотечения при персистенции зрелого фолликула. Дифференцировать эти две формы нарушения можно на основании определения уровня гормональной насыщенности организма больной.

При персистенции недоразвитого фолликула кровотечение начинается после некоторой задержки менструации, но может появляться также в срок менструации или до предполагаемого ее начала. Кровотечение носит беспорядочный характер и может быть различной интенсив-

ности. При цитологическом исследовании вагинального отделяемого определяется пониженный уровень эстрогенов. Базальная температура ниже 37°. Если удается определить симптом зрачка и кристаллизации цервикальной слизи, то результаты этих исследований тоже свидетельствуют о снижении эстрогенного уровня (К. Н. Жмакин, 1960; А. Э. Мандельштам, 1963; В. Г. Баранов, 1965, и др.). Эндометрий при персистенции недоразвитого фолликула находится обычно в состоянии пролиферации, гиперплазии или дисплазии, а если кровотечение длится уже долго (2—3 недели), то функциональный слой иногда полностью разрушается. Поэтому назначение гестагенов при персистенции недоразвитого фолликула с самого начала лечения не останавливает кровотечение, а может даже вначале вызвать увеличение кровопотери. Гестагены могут быть назначены только после предварительной перестройки эндометрия в состояние полной пролиферации. Это достигается введением эстрогенных препаратов в дозе 5000—10 000 МЕ в сутки в течение 3—5 дней. Такой же эффект может быть получен при использовании малых доз эстрогенов, начиная с 500 МЕ и повышая их в дальнейшем. После окончания лечения эстрогенами необходимо воссоздать вторую фазу цикла, что делается так же, как и при персистенции зрелого фолликула.

Персистенция недоразвитого и зрелого фолликула представляет собой чаще всего встречающиеся формы нарушения функции половых желез, приводящие к маточным кровотечениям. Оба вида нарушений нередко склонны давать рецидивы.

После того, как закончилась менструация, вызванная гормональным лечением персистенции недоразвитого или зрелого фолликула, начинается новый цикл. Будет ли он нормальным или также осложнится персистенцией знать наперед нельзя. Поэтому нередко для профилактики рецидивов кровотечения рекомендуют провести «закрепляющие» курсы циклической гормонотерапии, то есть искусственно при помощи длительного введения гормональных препаратов воспроизвести несколько очередных менструальных циклов (И. Д. Арист, 1957; Е. И. Кватер, 1961, и др.).

Если назначить больной измерение базальной температуры и обеспечить цитогормональное исследование

на протяжении ближайших нескольких циклов, то излишнего профилактического введения гормональных препаратов во многих случаях можно избежать. Показания к гормональному лечению возникают лишь тогда, когда на протяжении более 3 недель очередного менструального цикла базальная температура остается ниже 37° или когда при цитологическом исследовании вагинального отделяемого, даже однократном, на 4-й неделе или позже, находят более или менее выраженное действие эстрогенов, вместо нормальной для этого времени цитологической картины, соответствующей действию гестагенов. Гормональное лечение необходимо и тогда, когда после бывшего дисфункционального кровотечения наступила хотя бы кратковременная задержка очередной менструации при пониженной базальной температуре и, определяемом кольпоцитологически, пониженном или достаточном уровне эстрогенов.

Персистенция фолликула

Нарушение функции яичников в виде длительного существования, персистенции хорошо развитого, зрелого фолликула является одной из наиболее частых причин дисфункциональных маточных кровотечений. Эту патологию впервые описал Schröder (1930). Функциональное нарушение в виде персистенции фолликула известно в литературе также под названием железисто-кистозной гиперплазии эндометрия или геморрагической метропатии.

Отсутствие овуляции и более длительное, чем в норме, существование зрелого фолликула в яичнике не всегда ведет к патологическому кровотечению. Персистенция фолликула может быть кратковременной, в пределах продолжительности нормального менструального цикла. Тогда при обратном развитии персистирующего фолликула и связанном с ним падении гормонального (эстрогенного) уровня появляющееся маточное кровотечение по силе и длительности может не отличаться от нормальной менструации. Такие ановуляторные менструальные циклы время от времени наблюдаются у большинства женщин на протяжении всей жизни. Обследование многочисленной группы здоровых женщин (Vollman, 1961, и др.) при помощи измерения базальной температуры

показало, что в период от первой менструации и до 22 лет бывает в среднем 15 ановуляторных циклов. По мере увеличения возраста частота таких циклов постепенно снижается: от 23 до 44 лет наблюдается всего 4—5 ановуляторных циклов, если не учитывать период лактации и первый цикл после прерывания беременности раннего срока. После 45 лет количество ановуляторных циклов возрастает, составляя до наступления менопаузы приблизительно 11. Всего на протяжении жизни у женщины бывает около 400 менструальных циклов.

По свидетельству многих авторов (З. Я. Аничкова, Г. М. Лещинюк, 1965; Н. В. Свечникова, 1966, и др.) дисфункциональные кровотечения, связанные с персистенцией фолликула, встречаются чаще всего в возрасте, приближающемся к климактерическому. Однако эта форма нарушения наблюдается и в более молодом возрасте, на всем протяжении всего генеративного периода, а также в период полового созревания.

Продолжительность существования фолликула при его персистенции не всегда бывает одинаковой. Иногда она, как уже отмечалось, находится в пределах нормального цикла, но чаще бывает значительно более длительной.

Клинически при персистенции фолликула наблюдаются длительные, сильные, лишенные какой бы то ни было цикличности маточные кровотечения. Кровотечение обычно наступает после более или менее продолжительной задержки менструации (задержка может быть в 2—4 недели). Иногда кровотечение начинается в срок или даже до ожидаемого срока менструации. Сила кровотечения бывает различной. Оно может начаться внезапно, в виде очень обильного, массивного кровотечения, быстро ведущего к значительной кровопотере и угрожающей жизни больной острой анемии. Чаще, однако, кровотечение не достигает сразу таких угрожающих размеров. Кровотечение нередко начинается в виде умеренного, временами уменьшается до кровомазанья, совсем исчезает, или снова усиливается. Такое ациклическое кровотечение может продолжаться очень длительно. При этом функциональный слой эндометрия может быть постепенно разрушен до самого базального. Уровень насыщения эстрогенами также постепенно снижается.

Длительное беспорядочное кровотечение может привести к сильному обескровливанию и ослаблению орга-

низма больной. Иногда кровотечение, даже будучи длительным, не достигает большой силы, все время оставаясь в виде кровомазанья, мало отражается на общем состоянии больной и количестве гемоглобина в крови. Теряемая кровь при массивных кровотечениях может почти не отличаться по морфологии от крови, находящейся в сосудах больной. Чаще же кровь, вытекающая из полости матки, содержит меньшее количество эритроцитов и меньший процент гемоглобина, чем сосудистая кровь.

Обычно кровотечение начинается как бы без видимой причины, но из анамнеза иногда можно выяснить, что началу кровотечения или его усилению предшествовало какое-либо вредное воздействие на организм женщины. У большинства больных кровотечение не сопровождается болями. Часто боли имеют место или предшествуют кровотечению, уменьшаясь или исчезая после его начала. При внутреннем исследовании больной могут отсутствовать отклонения от нормы. Иногда находят матку несколько увеличенной. Увеличение яичника, вызванное наличием в нем персистирующего фолликула, определяется очень редко.

Чтобы сознательно подойти к постановке диагноза персистенции фолликула, нужно представить себе взаимоотношения между маткой и яичником, имеющие место в средине нормального менструального цикла. Персистенция фолликула представляет собой как бы остановку нормального менструального цикла в сроке, приближающемся к овуляции (3—III, рис. 26).

При персистенции фолликула, как и в средине нормального менструального цикла, фолликул в яичнике хорошо развит. В организме женщины при этом имеется достаточно высокий уровень эстрогенных гормонов. Это и используется при диагностировании формы функционального нарушения. Для выявления степени насыщения эстрогенами применяют следующие дополнительные исследования. При персистенции фолликула цитологическим исследованием устанавливается достаточное количество эстрогенов в организме. Базальная температура бывает ниже 37° (рис. 28). Симптомы зрачка и кристаллизации цервикальной слизи при наличии обильного кровотечения определить обычно не удается. До начала кровотечения в период задержки менструации оба эти

признака свидетельствуют о достаточном насыщении организма эстрогенами.

Таким образом, для постановки диагноза дисфункционального маточного кровотечения в результате персистенции фолликула необходимо выяснить, что кровотечение началось после задержки менструации, в срок менструации или до предполагаемого ее срока и протекает при выраженном действии эстрогенов. Следует отметить, что указанные сведения, полученные при обследовании больной, достаточны для определения формы функционального нарушения и для назначения адекватной гормональной терапии, направленной прежде всего, на прекращение кровотечения, а также облегчение организму восстановления нарушенного менструального ритма. Для распознавания же причины, вызвавшей нарушение цикла, необходимы другие, дополнительные данные. Информация, дающая возможность с уверенностью диагностировать причину или совокупность причин, приведших к имеющемуся нарушению не всегда может быть получена, несмотря на прилагаемые в этом направлении усилия. Даже тогда, когда этиология нарушения с большей или меньшей вероятностью бывает установлена, может оказаться, что устранить причину нельзя и лечение приходится назначать несмотря на то, что вредные воздействия на сому, нервную систему или психику больной продолжают действовать.

Гемостаз при кровотечении, связанном с разбираемой формой патологии, может быть обеспечен различными методами гормональной терапии.

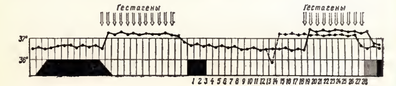


Рис. 28. Слева — кровотечение при персистенции фолликула. Базальная температура с началом введения гестагенов поднялась выше 37°. После прекращения введения гестагенов наступает нормальная менструация. Если при наблюдении в течении очередного цикла базальная температура такая, как показано пунктиром, гормональное лечение не проводится. При пониженной после срока овуляции базальной температуры повторяется курс лечения гестагенами.

Кровотечение при персистенции фолликула рассматривается как результат длительного существования достаточно высокого уровня эстрогенов в организме (Schröder, 1954, и др.). Действие эстрогенов в начале менструального цикла обеспечивает регенерацию и пролиферацию функционального слоя эндометрия, а дальнейшее их влияние приводит к патологической пролиферации слизистой оболочки матки — гиперплазии. Длительное существование эндометрия в состоянии гиперплазии при продолжающемся действии эстрогенов сопровождается нарушением питания и образованием неравномерных беспорядочных некрозов, ведущих к патологическому длительному распаду функционального слоя с более или менее обильным маточным кровотечением (К. Н. Жмакин, 1960; Lax, 1966, и др.). Прекратить патологическое разрушение эндометрия и обеспечить в дальнейшем физиологическую отслойку функционального его слоя можно коррекцией установившихся взаимоотношений. При нормальном менструальном цикле кровотечения из эндометрия, находящегося в состоянии пролиферации, не бывает, так как развивающееся после разрыва фолликула желтое тело вырабатывает прогестерон, который поддерживает гормональный уровень в организме женщины на достаточной высоте и вызывает дальнейшие секреторные превращения эндометрия. Секреторную трансформацию можно вызвать и в патологически гиперплазированном эндометрии назначением гестагенных препаратов, например, прогестерона по 5—10 *мг* (1,0—2,0 *мл* 0,5% масляного раствора) внутримышечно ежедневно в течение 5—7 дней. Может случиться, что у больной к началу лечения уже имеется некоторый дефицит эстрогенов. Это характерно для персистенции недоразвитого фолликула, но может наблюдаться и при персистенции зрелого фолликула, если кровотечение длится уже долго. При этом лечение прогестероном или другим препаратом гестагенного действия не дает ожидаемого эффекта. В таких случаях введение прогестерона в течение 2—3 дней необходимо сочетать с назначением эстрогенов, например, фолликулина, по 5000—10 000 МЕ в день. Следует не забывать, что введение гестагенов, вызывая секреторные превращения эндометрия, готовит его к «нормальному» менструальному отторжению. Десквамация функционального слоя эндометрия наступает после прекращения введения ге-

стагенов в результате падения гормонального уровня (И. Д. Арист, 1957; Hedberg, 1966, и др.). Кровотечение, появившееся после прекращения лечения, следует рассматривать как менструацию, о чем заблаговременно нужно поставить в известность и больную. Отторжение эндометрия в этих случаях бывает тем более быстрым и полным, чем резче выражено падение гормонального уровня, влекущее за собой это отторжение. Исходя из этого, рационально в последние 2—3 дня лечения вводить гестагены в несколько повышенной дозе, по 10—15 *мг* и более в сутки. Можно назначать и препараты, содержащие эстрогены и гестагены (Rehsteiner, 1969, и др.).

Остановка кровотечения может быть получена и назначением только эстрогенных препаратов (А. Э. Мандельштам, 1960; Lauritzen, 1963, и др.). Известно, что повышение уровня гормонов в организме всегда способствует прекращению дисфункционального кровотечения, а падение гормонального уровня ведет к развязыванию кровотечения. Поэтому, назначение достаточных доз одних эстрогенов, например, диэтилстильбэстрола-пропионата в 0,1% масляном растворе по 1 *мл* 1 раз в день в течение 7—8 дней, также приводит к остановке кровотечения, которое будет отсутствовать до тех пор, пока будет обеспечиваться нарастание гормонального уровня в организме больной. Этот механизм остановки кровотечения при персистенции фолликула как бы воссоздает взаимоотношения, имеющие место при однофазном менструальном цикле. Секреторные превращения в эндометрии при этом не наступают. Отторжение функционального слоя начинается в связи с падением эстрогенного уровня в результате прекращения введения эстрогенных препаратов.

Приведенные методы гормонального лечения основываются преимущественно на действии половых гормонов непосредственно на эндометрий. Гемостатический эффект может быть получен и другим путем — использованием взаимоотношений гипофиз — яичник — матка. Управляя функцией половых желез, гипофиз, как известно, сам находится под влиянием гормонов, выделяемых яичником.

Так, определенная, достаточно высокая концентрация эстрогенов в крови является адекватным раздражителем для гипофиза, вызывающим прекращение (ослабление) продукции фолликулостимулирующего гормона и уси-

ление экскреции лютеинизирующего гормона. Необходимая для этого концентрация эстрогенов достигается к концу первой фазы цикла, перед овуляцией, то есть при гормональных взаимоотношениях, подобных тем, которые имеют место и при персистенции фолликула. Если при персистенции фолликула воспроизвести указанные взаимоотношения искусственно, например, при помощи кратковременного назначения высоких доз эстрогенов, вызвать значительное повышение уровня эстрогенов в крови больной, то полученный скачок уровня эстрогенов может стать физиологическим стимулятором гонадотропной функции гипофиза. Начнется достаточная выработка лютеинизирующего гормона, влекущая за собой овуляцию и дальнейшее развитие и функционирование желтого тела, то есть патологическая персистенция фолликула перейдет в нормальную вторую фазу менструального цикла (Gitsch, 1961, и др.).

Быстрое насыщение эстрогенами может быть достигнуто, например, введением фолликулина по 10 000 МЕ через каждый час до остановки кровотечения. Всего делают 3—5 инъекций (К. Н. Жмакин, 1960, и др.). Можно применить и одномоментное введение 40 000 — 50 000 МЕ фолликулина. Некоторые авторы используют и более высокие дозы эстрогенов, а также их сочетания с гестагенами и андрогенами (И. Д. Арист, 1957; В. М. Дильман, 1960, и др.).

Лечение персистенции фолликула можно провести и при помощи медикаментозного замещения гонадотропной функции гипофиза, введением препарата с действием лютеинизирующего гормона — хориального гонадотропина (О. Н. Савченко, 1967; Taymor, 1968, и др.).

Хориогонин в дозе 1000—1500 ед. в день вводят внутримышечно в течение 5—7 дней. Под влиянием хориогонина в яичнике наступают преобразования фолликула в желтое тело (с предварительной овуляцией или без нее) и остановка кровотечения. Менструальное кровотечение наступает вскоре после прекращения введения хориогонина.

Кровотечение в результате падения гормонального уровня после овуляции

При овуляционном разрыве фолликула уже в норме бывает некоторое снижение уровня эстрогенов в организме женщин. Это снижение обычно не бывает значительным и не ведет к появлению кровотечения, так как общий гормональный уровень поддерживается начинающим функционировать желтым телом, развивающимся на базе лопнувшего фолликула. Иногда разрыв фолликула при овуляции сопровождается более значительным, ненормально резким спадом гормонального уровня, приводящим к дисфункциональному кровотечению, особенно если к тому же в результате каких-то тормозящих влияний развитие желтого тела запаздывает (Kaiser, 1962, и др.). Имеет место временное торможение цикла на стадии лопнувшего фолликула. Диагноз ставят на основании учета времени начала кровотечения по отношению к циклу (кровотечение начинается в срок или вскоре после срока предполагаемой овуляции) и определения гормональной насыщенности.

Цитогормональное исследование влагалищного отделяемого и другие вспомогательные тесты показывают, что кровотечение протекает на фоне несколько сниженного эстрогенного уровня. Кровотечение вследствие падения гормонального уровня после разрыва фолликула не бывает обильным. Обычно оно проявляется как кровомазанье, редко — в виде умеренного кровотечения. Длительность кровотечения также небольшая. По мере развития желтого тела кровотечение обычно самостоятельно прекращается.

Если производить повторные цитогормональные исследования, то можно установить постепенное проявление действия гестагенов. Базальная температура, которая к моменту начала кровотечения бывает пониженной, поднимается до 37° или даже выше. Это свидетельствует о развитии второй фазы цикла. (При персистенции недоразвитого фолликула кровотечение также начинается при пониженном уровне эстрогенов и базальной температуры ниже 37°. Но при этом в дальнейшем цикл остается однофазным).

Для лечения кровотечений, связанных с падением гормонального уровня после овуляции, мы применяли малые дозы эстрогенов (500—1000 МЕ) в течение 1—3 дней.

Персистенция недоразвитого желтого тела

Торможение циклических процессов может наступить и при развитии желтого тела как после своевременной, так и после запоздалой овуляции. Недостаточность желтого тела нередко приводит к появлению дисфункциональных маточных кровотечений.

После овуляционного разрыва фолликула высота общего гормонального уровня в организме женщины и его дальнейший подъем обеспечивается преимущественно за счет прогестерона, выделяемого развивающимся желтым телом яичника. Уровень этого гормона снижается только незадолго перед наступлением менструации в связи с быстрым обратным развитием желтого тела в это время. Если желтое тело преждевременно прекращает свое дальнейшее развитие, например, со средины второй фазы цикла, то раньше времени проявляются и признаки снижения его функции. Наблюдается прекращение подъема, а затем и постепенное падение гестагенного уровня в организме больной. Уже однообразный гормональный уровень ведет к появлению дисфункционального кровотечения (как при различных видах персистенции фолликула). Понижение гормональной кривой также обусловливает возникновение кровотечения. Однако, если падение гормонального уровня происходит достаточно медленно, то оно не приводит к нормальному отторжению эндометрия, а вызывает постепенное неравномерное разрушение функционального слоя, сопровождающееся маточным кровотечением (Е. Н. Петрова, 1959; О. И. Топчиева, 1967; Behrens, 1956, и др.). Иногда инволюция недоразвитого желтого тела в конце цикла происходит достаточно быстро и своевременно. При этом оставшийся эндометрий полностью десквамируется и менструация заканчивается в срок. Если обратное развитие недоразвитого желтого тела запаздывает, то кровотечение затягивается. Такое замедленное, начавшееся преждевременно, обратное развитие желтого тела можно рассматривать как персистенцию недоразвитого желтого тела.

Диагноз этой патологии, как и распознавание других видов нарушений функции яичников, сопровождающихся кровотечениями, основывается на установлении вре-

мени начала кровотечения по отношению к циклу и определении гормональной насыщенности организма больной. Кровотечение при этой форме нарушения начинается перед началом, в срок или после задержки очередной менструации при пониженном уровне гормона желтого тела. Базальная температура может быть как выше, так и ниже 37° в зависимости от степени снижения уровня гестагенов в организме. Если кровотечение при персистенции недоразвитого желтого тела начинается после задержки менструации при выраженной гестагенной насыщенности, то оно трудно отличимо от нарушения беременности раннего срока. Как и при беременности, можно наблюдать разрыхление и синюшность слизистой преддверия и влагалища, а иногда и выделение молозива из сосков. Окончательный диагноз при этой форме патологии нередко затруднителен без гистологического исследования соскоба или аспирата из полости матки.

Гормональное лечение дисфункциональных кровотечений, связанных с персистенцией недоразвитого желтого тела, направлено на выравнивание существующего дефицита гестагенов, что способствует нормализации состояния эндометрия, более полному секреторному его преобразованию. При лечении можно применять только гестагены, но лучше назначать гестагены в комбинации с эстрогенами. Так, Kaiser (1962), рекомендует вводить 20 *мг* прогестерона с 2 *мг* эстрадиолбензоата в течение 2 дней. Мы применяли однократную инъекцию 1 *мл* 12,5% масляного раствора гидроксипрогестеронакапроната или ежедневное введение 0,5—1,0 *мл* 0,5% масляного раствора прогестерона вместе с 500—1000 МЕ фолликулина до остановки кровотечения. Часто можно обойтись назначением гестагенных и эстрогенных препаратов для сублингвального и внутреннего применения. Указанные дозы в таком случае необходимо увеличивать в 2—4 раза. После прекращения кровотечения вскоре наступает менструация. Об этом нужно помнить, чтобы не принять менструацию за патологическое кровотечение.

Персистенция желтого тела

Дисфункциональные кровотечения вследствие нарушения функции желтого тела встречаются значительно реже, чем кровотечения в результате нарушения разви-

тия фолликула. По-видимому, это можно объяснить тем, что уже само образование зрелого желтого тела является признаком высокой функциональной способности половых желез. Кроме того отмечено, что развитие желтого тела сопровождается большей устойчивостью, стабильностью, чем процесс роста и созревания фолликула (А. Э. Мандельштам, 1963; П. Г. Шушания, 1968, и др.).

В конце нормального менструального цикла, перед началом менструации, желтое тело претерпевает обратное развитие в короткое время. При этом его функция быстро прекращается и концентрация гестагенов в организме женщины быстро падает. Резкое снижение гормонального уровня приводит к быстрому и полному отторжению функционального слоя эндометрия. Десквамация почти полностью заканчивается в течение 1,5—2 суток после начала менструации. Полное отторжение базального слоя и следующая за ним быстрая эпителизация раневой поверхности эндометрия приводит к прекращению менструального кровотечения в течение 3—5 дней. Если к началу менструации функциональная активность желтого тела, а соответственно и уровень гестагенов в организме падает недостаточно быстро или остается некоторое время почти неизменным, то отторжение функционального слоя происходит неравномерно и менструальное кровотечение растягивается во времени. Такое объяснение механизма возникновения кровотечения нашло подтверждение и при гистологическом исследовании яичников при замедленном менструальном отторжении эндометрия. Желтое тело при этом либо совсем не имеет признаков обратного развития, либо наряду с лютеиновыми клетками гранулезы, находящимися в состоянии обратного развития, имеются также участки с выраженными признаками функциональной активности (О. И. Топчиева, 1967; Hoffmann, 1959, и др.). О персистенции желтого тела в таких случаях свидетельствует высокий уровень прегнандиола, остающийся при наличии кровотечения, в то время, как в норме выделение прегнандиола прекращается накануне или одновременно с началом менструации (А. Ф. Добротина, 1966; О. Н. Савченко, 1967, и др.).

Нарушения функции яичника, связанные с патологией желтого тела, могут встречаться в любом возрасте на протяжении всего периода половой зрелости женщины,

несколько чаще в возрасте после 30 лет, и составляют, по данным разных авторов, 5—10% от всех дисфункциональных маточных кровотечений (Ufer, 1959; Dykova, Havranek, 1961, и др.).

Клиника дисфункциональных кровотечений, обусловленных персистенцией желтого тела, характеризуется тем, что наступающая в срок или после некоторой задержки менструация с каждым новым циклом делается все продолжительнее и обильнее, превращаясь в кровотечение, длящееся в отдельных случаях до 1—1,5 месяцев. Цитогормональное исследование влагалищного отделяемого у таких больных показывает, что кровотечение проходит при выраженном или лишь незначительно пониженном уровне гестагенов. Базальная температура в начале кровотечения обычно выше 37°, со временем, по мере ослабления функции желтого тела, она может снижаться.

Как и персистенция недоразвитого желтого тела, персистенция зрелого желтого тела практически трудно отличима от нарушения беременности ранних сроков. Поэтому лечение этой формы патологии целесообразно начать с выскабливания полости матки, которое у многих больных дает стойкий терапевтический эффект (К. Н. Жмакин, 1960; Hoffmann, 1965, и др.).

К сожалению, гистологическое исследование соскоба из полости матки также не всегда дает возможность поставить окончательный диагноз. Имеющиеся при персистенции желтого тела децидуоподобные изменения эндометрия нередко не позволяют с уверенностью исключить эктопическую беременность. Диагноз выясняется только при последующем клиническом наблюдении.

Если нет сомнений в правильности диагноза, то для профилактики рецидивов кровотечения можно назначить эстрогены вместе с гестагенами за 3—5 дней до ожидаемого начала менструации. Kaiser (1962) рекомендует 0,02 *мг* этинилэстрадиола вместе с 4 *мг* этинилнортестостеронацетата или 2 *мг* эстрадиолбензоата с 20 *мг* прогестерона в сутки.

Атрезия фолликула или желтого тела на одной из стадий их развития (1—1°, 2—2°, 3—3°, 4—4°, 5—5°, 6—6°, рис. 26).

В ряде случаев дисфункциональное кровотечение может начинаться в любую фазу цикла или после задержки менструации на фоне значительно пониженного эстро-

генного уровня. Соскоб у таких больных бывает скудным или обильным. При гистологическом исследовании определяется состояние эндометрия соответствующее одной из фаз менструального цикла. В некоторых случаях слизистая гиперплазированная.

Кровотечение в таких случаях, по-видимому, связано с падением гормонального уровня в результате атрезии фолликула или желтого тела. Стадию, в которой произошла атрезия фолликула или желтого тела, определяют по морфологии функционального слоя эндометрия. Об отсутствии функционирующего фолликула или желтого тела свидетельствует значительно пониженный эстрогенный уровень.

Стадия развития фолликула или желтого тела, в которой произошла атрезия, может быть ориентировочно определена по времени появления кровотечения по отношению к циклу.

Дифференциальная диагностика форм функциональных нарушений

Кровотечение, вследствие замедленного развития очередного фолликула и при всех видах атрезий происходит при значительно пониженном эстрогенном уровне. Появление кровотечения при замедленном развитии очередного фолликула совпадает с началом цикла; при атрезиях кровотечение может начаться в любое время на протяжении цикла или после задержки менструации. Установление фазы, на которой произошла атрезия, возможно на основании гистологического исследования эндометрия.

Если менструация, начавшаяся в срок, продолжается более длительное время и выходит за пределы нормы, переходя в кровотечение, это свидетельствует об одной из следующих форм дисфункциональных нарушений:

1. Персистенция фолликула.
2. Персистенция недоразвитого фолликула.
3. Замедленное развитие очередного фолликула после закончившегося двухфазного или ановуляторного цикла.
4. Персистенция желтого тела.

Кровотечение, начавшееся в срок менструации при хорошо выраженном действии эстрогенных гормонов, определяемого цитогормональным исследованием, рас-

ценивается как персистенция фолликула. Однако, если персистенция фолликула продолжается длительное время, то при цитогормональном исследовании может определяться пониженный эстрогенный уровень. Снижение эстрогенного уровня при долго продолжающемся кровотечении, связанном с персистенцией фолликула, можно, по-видимому, объяснить постепенным понижением функциональной активности персистирующего зрелого фолликула. Это обстоятельство необходимо учитывать. В анамнезе нужно четко отмечать не только время начала кровотечения по отношению к циклу, но и продолжительность кровотечений. Базальная температура при персистенции фолликула всегда ниже 37°. Если имеются измерения базальной температуры за время, предшествующее кровотечению, то можно убедиться, что пониженная базальная температура оставалась монотонной на протяжении всего этого промежутка времени кровотечения.

Диагноз персистенции недоразвитого фолликула ставят тогда, когда при цитогормональном исследовании определяется более или менее пониженный уровень эстрогенов к моменту начала кровотечения, а остальные симптомы идентичны наблюдаемым при персистенции фолликула.

В случае замедленного развития очередного фолликула цитологическим исследованием определяется значительно пониженный уровень эстрогенов (как при менструации). Установить характер прошедшего менструального цикла можно только в том случае, если больная на протяжении ранее прошедшего цикла измеряла базальную температуру или ей проводили повторные цитогормональные исследования. Определяемое во второй половине цикла действие гестагенов в организме и повышение базальной температуры будут свидетельствовать о том, что замедленное развитие очередного фолликула наступило после нормального двухфазного менструального цикла. Сохранение эстрогенного действия и монотонной пониженой базальной температуры на протяжении всего межменструального периода свидетельствует об ановуляторном характере ранее бывшего менструального цикла.

Кровотечение, начавшееся в период менструации, может быть обусловлено также и персистенцией желтого

тела. Такое кровотечение происходит при более или менее выраженном гестагенном действии, в чем можно убедиться на основании цитогормонального исследования и характера базальной температурной кривой. Последний признак нельзя считать надежным, так как при значительном снижении функции желтого тела базальная температура может быть и ниже 37°. При установлении диагноза персистенции желтого тела необходимо помнить, что эта форма функционального нарушения бывает редко, а наличие признаков гестагенного влияния после предполагаемого окончания цикла может свидетельствовать о существовании нарушенной маточной или эктопической беременности. Увеличение продолжительности менструального кровотечения может быть также и за счет дисфункционального кровотечения, начавшегося до предполагаемого срока менструации; персистенции нормального и недоразвитого фолликулов и желтого тела. Отличить последнюю патологию, связанную с нарушением желтого тела, от двух первых можно на основании цитологического исследования, помня, что для персистенции недоразвитого желтого тела характерен более или менее пониженный уровень гестагенов. Кровотечение приблизительно в средине менструального периода может быть вследствие кратковременной персистенции недоразвитого фолликула или падения гормонального уровня после овуляционного разрыва фолликула. Начало кровотечения в срок предполагаемой овуляции, небольшая сила кровотечения, характерный вид базальной температурной кривой, подтверждающий факт овуляции и указывающий на время ее наступления, быстрое прекращение кровотечения в связи с развитием второй фазы цикла, что может быть подтверждено цитологическими исследованиями (начало гестагенного действия) — все это свидетельствует о кровотечении в результате резкого падения гормонального уровня после разрыва фолликула. При кровотечении в связи с персистенцией недоразвитого фолликула, начавшемся в пределах цикла или в предполагаемый срок овуляции, базальная температура, цитологическое исследование и другие свидетельствуют о длительном существовании пониженного эстрогенного уровня. Поэтому окончательная дифференцировка двух упомянутых форм нарушений, когда имеет место кровотечение в средине межменструального периода, возможна только при

последующем наблюдении. При кровотечении, связанном с падением гормонального уровня после овуляции, в в дальнейшем обычно развивается вторая фаза цикла. В случаях персистенции недоразвитого фолликула цикл остается однофазным.

Увеличение количества теряемой крови при менструальном кровотечении нормальной продолжительности обычно является следствием органических, а не гормональных причин (гипоплазия матки с понижением сократительной ее способности, фиброматоз или фибромиома матки, наличие полипов, опухолей придатков и т. д.), которые должны быть надежно исключены. В редких случаях усиление менструальной кровопотери обусловливается только функциональными нарушениями. При этом может иметь место одна из разобранных форм нарушений, сопровождающихся кровотечением приблизительно в период менструации. Ациклические, беспорядочные кровотечения после задержки менструации обычно происходят в результате персистенции фолликула или персистенции желтого тела.

Нужно отметить, что при рецидивах дисфункционального кровотечения у одной и той же больной чаще всего повторяется та же форма функционального нарушения, которая была и раньше.

Повторное наступление кровотечения в определенные фазы менструального цикла, что часто отмечается самой больной, свидетельствует о функциональном характере имеющегося нарушения. Таким образом, наиболее важными признаками для определения формы функционального нарушения при дисфункциональных кровотечениях можно считать следующие:

1. Время начала кровотечения по отношению к циклу.
2. Гормональная насыщенность организма больной к моменту начала кровотечения, а также последующие ее изменения.
3. Длительность кровотечения.
4. Гистологическое исследование эндометрия.
5. Результаты определения формы функционального нарушения при бывших ранее кровотечениях.

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Ювенильные кровотечения

Маточные кровотечения, связанные с нарушением функции яичников у девочек в период полового созревания, называют ювенильными. Для определения этой патологии применяются такие термины: виргинальные, юношеские кровотечения, ювенильная геморрагическая метропатия, дисфункция яичников, пубертатная метропатия и др.

Появление ювенильных кровотечений связано с разнообразными вредными воздействиями на развивающийся организм. Плохие условия жизни, неполноценное питание, острые и хронические инфекции и интоксикации, физическое и нервное напряжение, утомление, страх, испуг, тревога, одномоментные психические потрясения и постоянные психотравмы, патологические состояния сердца, легких, печени и других внутренних органов, заболевания гениталий, эндокринные нарушения — вот наиболее частые причины, ведущие к появлению ювенильных кровотечений (Ю. А. Крупко — Большова, 1965; Г. М. Лещинюк, 1965; Л. Д. Заяц, 1968, и др.). Различные заболевания и вредные воздействия снижают адаптационные возможности организма и способствуют появлению нарушений функции половых желез. Непосредственной же причиной ювенильных метроррагий, как и дисфункциональных кровотечений других возрастных периодов, являются нарушения деятельности половых желез, влекущие за собой изменения гормонального баланса и состояния эндометрия.

При кровотечениях в пубертатном возрасте чаще всего встречается персистенция зрелого и недоразвитого фолликулов и замедленное развитие очередного фолликула. Другие формы нарушений бывают значительно реже. Так у 44 из 77 больных с ювенильными кровотечениями, в возрасте от 10 до 20 лет, находившимися под нашим наблюдением, была диагностирована персистенция фолликула, персистенция недоразвитого фолликула — у 17, замедленное развитие очередного фолликула, атрезия фолликула или желтого тела — у 7, 4; персистенция недоразвитого желтого тела — у 2, персистенция желтого тела — у 2, кровотечение в связи с падением гормональ-

ного уровня после овуляции — у 1 больной. Таким образом, у этой возрастной группы встречаются все формы дисфункциональных нарушений, наблюдающиеся и у женщин детородного возраста. Что касается особенностей клинической картины ювенильных метроррагий, то кровотечение у некоторых из обследованных больных появилось уже при первой менструации (менархе) и было иногда настолько обильным, что требовало экстренной госпитализации и неотложных мер по прекращению кровопотери и борьбе с угрожающей жизни анемией.

У части больных кровотечение в дальнейшем больше не повторялось и последующие циклы сопровождались нормальной менструальной кровопотерей. Измерения базальной температуры, проведенные у некоторых больных этой группы, показывают, что циклы при этом нередко были ановуляторными. Многие больные сообщали, что первая менструация у них проходила нормально, а кровотечение начиналось при одной из последующих, наступившей после более или менее продолжительной задержки или в срок. Менструация иногда отсутствовала по 2—3 и более месяца, а затем появлялась в виде длительно непрекращающегося кровотечения. У некоторых девочек нарушение выражалось усилением кровопотери при менструации, протекавшей в нормальные сроки и т. д.

Первая менструация в наших широтах наступает в возрасте 11—14 лет (Л. И. Слинько, Л. Ф. Куликова, В. Г. Васильева, 1969, и др.). В последние годы отмечается некоторое уменьшение возраста, в котором наступает первая менструация (Ю. Ф. Борисова и др.). Это явление ускорения физического и интеллектуального развития (акцелерация) объясняют влиянием физического воспитания, улучшением гигиенических условий и повышением жизненного уровня населения. На время появления первой менструации оказывают влияние климатические, социальные и другие факторы. Отмечается зависимость начала первой менструации от времени года, которая чаще начинается зимой. Определенную роль играют и конституциональные факторы. У девушек астенического телосложения менархе приходит, примерно, на 8 месяцев раньше, чем у девушек пикнотического сложения. Однако климакс у первых также наступает раньше, чем у вторых. Поэтому продолжительность пе-

риода половой зрелости у женщин различных конституциональных типов приблизительно одинакова (Hoffmann, 1959, и др.).

Время наступления менархе может иметь некоторое прогностическое значение. Позднее наступление первой менструации может свидетельствовать о возможной будущей лабильности овариальной функции, склонности ее к нарушению.

Максимальная частота ювенильных кровотечений падает на два периода, связанные с наибольшим напряжением организма во время его формирования. Первый период — начало менструаций и ближайшие месяцы после менархе, когда в организме происходят резкие качественные изменения в результате полового созревания. Второй период увеличения частоты кровотечений наступает через 2—3 года после начала менструации. При этом возрастание нагрузки на организм девочки связано с окончанием школы и переходом на самостоятельную работу. Кровотечения в эти периоды наиболее трудно поддаются лечению (Sistek, Vesely, 1966, и др.).

Рассматривать имеющиеся кровотечения как ювенильные можно только после исключения возможных органических причин (злокачественные новообразования матки или влагалища, воспалительные процессы неспецифического и специфического характера, гормонопродуцирующие опухоли и др.). Однако вероятность наличия большинства из этих заболеваний в возрасте полового созревания меньше, чем у больных других возрастных групп. Если у больной нарушена девственная плева, необходимо исключить беременность.

Объективное исследование внутренних половых органов при ювенильных кровотечениях часто может не выявить никаких отклонений от нормы. Иногда матку находят недоразвитой, уменьшенной, располагающейся в retroflexio-versio. Редко определяется некоторое увеличение матки. Еще реже можно прощупать увеличенный яичник.

Развитие девочки в период полового созревания предъявляет повышенные требования к различным органам и системам организма, что сказывается на его адаптационных возможностях. Появившееся маточное кровотечение и особенно связанная с ним кровопотеря существенно понижает адаптационный потенциал организма девочки.

Поэтому ближайшей задачей при лечении ювенильных кровотечений нужно считать остановку кровотечения и прекращение кровопотери. Нельзя медлить также с лечением, направленным на борьбу с наступившей анемией. Одновременно следует проводить мероприятия по воздействию на причину, вызвавшую функциональное нарушение, с тем, чтобы устранить или ослабить ее влияние, насколько это возможно. Лечение должно способствовать сохранению и восстановлению адаптационных возможностей организма и нормализации имеющихся нарушений.

При использовании методов лечения ювенильных кровотечений необходимо учитывать, что вредные последствия от применения гормональных препаратов более вероятны именно в период полового созревания. Поэтому не рекомендуют проводить длительные курсы лечения эстрогенами и гестагенами, особенно применять большие дозы этих гормонов. Противопоказано также лечение препаратами с действием мужского полового гормона. Кратковременное или однократное введение андрогенных препаратов или их сочетание с эстрогенами и гестагенами допустимо и дает иногда хороший эффект.

Когда необходимо механическое удаление функционального слоя эндометрия при кровотечении, угрожающем жизни больной, и не поддающемся консервативным методам лечения, лучше делать не выскабливание полости матки, а вакуум-аспирацию эндометрия. Эта операция является более щадящей, бережной. Она связана с меньшей травматизацией матки и более слабыми, чем при выскабливании, болевыми ощущениями.

Прогноз для выздоровления при ювенильных кровотечениях чаще всего благоприятный. Если нарушенный цикл нормализуется под влиянием лечения или самостоятельно, то у таких больных обычно сохраняется и детородная функция (И. К. Игнатенко, 1969, и др.).

Дисфункциональные кровотечения у женщин детородного возраста

Существует мнение, что дисфункциональные маточные кровотечения чаще всего наблюдаются в «переходные» периоды жизни женщины: в период становления функции яичников в возрасте полового созревания и во время

возрастного снижения активности половых желез в климактерическом периоде. Однако функциональные нарушения и связанные с ними маточные кровотечения нередко имеют место и в детородном возрасте, в период расцвета функции половых желез.

Причины, приводящие к нарушению функции половых желез и дисфункциональным кровотечениям у этой возрастной группы, можно назвать следующие (В. И. Бодяжина, 1959; Н. С. Бакшеев, 1960; К. Н. Жмакин, 1960, и др.).

1. Нервное перенапряжение, конфликтные ситуации в быту и на производстве, недостаточная продолжительность сна, страх, испуг, психотравмы, депрессивные состояния и другие нарушения нервно-психического статуса, отклонения в сексуальной жизни.

2. Соматические заболевания — дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, кроветворной и других систем организма.

3. Нарушения нормальной деятельности эндокринных желез.

4. Острые и хронические инфекции, септические заболевания и интоксикации, вредные привычки (табак, алкоголь, наркотики и др.).

5. Нарушение питания: количественное или качественное голодание, переедание.

6. Смена климата, условий внешней среды. Воздействие ионизирующей радиации.

7. Заболевания половых органов, прежде всего воспалительные, связанные с длительной гиперемией, сращениями, изменениями матки, в частности, эндометрия и др.

Мы обследовали 317 женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями в возрасте от 21 до 40 лет. По формам нарушения больные распределились следующим образом. Персистенция фолликула была диагностирована у 137 больных, персистенция недоразвитого фолликула — у 73, замедленное развитие очередного фолликула — у 27, атрезия фолликула или желтого тела — у 49 больных. Персистенция недоразвитого желтого тела была определена у 18 больных, персистенция зрелого желтого тела — у 8 больных. Только у 2 женщин установлена связь имеющегося кровотечения с падением гормонального уровня после овуляции.

При дифференциальной диагностике маточного кровотечения у женщин детородного возраста необходимо, прежде всего, исключить связь кровотечения с нарушенной нормальной или патологической беременностью, плацентарным полипом, имеющимися воспалительными процессами в половых или в других органах и последствиями воспалений, а также с доброкачественными или злокачественными новообразованиями. Вероятность перечисленных процессов в различные периоды детородного возраста не одинакова: у более молодых женщин на первом месте по частоте стоят причины, связанные с беременностью и ее последствиями, а также воспалительные процессы. По мере увеличения возраста повышается процент кровотечений, связанных с новообразованиями (Graber, 1961, и др.).

Некоторые авторы (Botella—Llusia, Nogales—Ortiz, 1968, и др.) выделяют еще так называемую «постабортивную функциональную метроррагию», представляющую собой, по их мнению, особую клиническую и гистопатологическую форму, которая отличается от кровотечений, связанных с овариальной дисфункцией. По данным указанных авторов, частота этой патологии составляет почти 30% от всех маточных кровотечений, определяемых как дисфункциональные, а соответствующие гистологические изменения можно найти не менее, чем в 2,3% всех эндометриальных биопсий. Упомянутая патология чаще встречается у молодых женщин. Однако не так уж редко кровотечения у больных более пожилого возраста имеют такую же причину. Предполагают, что патогенез этих кровотечений связан с персистенцией тека-лютеиновых клеток желтого тела беременности, оказывающих гормональное влияние на оставшиеся хориальные элементы. Для постановки диагноза необходимо гистологическое исследование эндометрия. Лечение состоит в удалении остатков хориальной ткани путем выскабливания полости матки.

Усиление кровопотери при менструации нормальной или увеличенной продолжительности может быть обусловлено наличием препятствий для сокращения мышцы матки в виде мелких, не определяемых обычными методами исследования фиброматозных узелков, очагов эндометриоза, рубцовых изменений или воспалительных процессов в мышце матки. Причина усиления кровопо-

тери кроется, возможно, и в недостаточности сократительной способности мышцы матки вследствие общей мышечной слабости, в том числе и мышцы матки (астения), слабости мускулатуры матки вследствие недостаточного развития самой матки, гипоплазии, неправильных положений, перенесенных или имеющихся воспалительных процессов. Недостаточность сократительной способности матки может наблюдаться и в связи с бывшими родами. Иногда кровотечение обусловлено повышением внутрисосудистого давления в области малого таза в связи с повышением артериального давления или венозным стазом.

Перечисленные причины кровотечения могут иметь место в различные возрастные периоды. Однако в детородном возрасте они наблюдаются более часто.

Климактерические кровотечения

Дисфункциональные кровотечения при возрастном угасании функции половых желез называют климактерическими.

Напомним, что в литературе нередко применяют и приводившиеся ранее синонимы (функциональные кровотечения, дисфункция яичников и др.).

В последние годы отмечается более позднее наступление климакса и увеличение длительности функционирования половых желез у большинства женщин. Это явление, по-видимому, находится в связи с увеличением средней продолжительности жизни в нашей стране.

Климактерические кровотечения часто бывают обусловлены остановкой цикла на одной из стадий развития фолликула — персистенцией недоразвитого фолликула или персистенцией зрелого фолликула. Другие формы функциональных нарушений наблюдаются реже. Так, у 122 из 222 женщин в возрасте старше 40 лет с дисфункциональными кровотечениями, последние явились результатом персистенции фолликула; у 38 диагностирована персистенция недоразвитого фолликула. Замедленное развитие очередного фолликула было обнаружено у 11, атрезия фолликула или желтого тела — у 35, кровотечение после овуляционного разрыва фолликула в связи с резким падением гормонального уровня — у 6, персис-

тенция недоразвитого желтого тела — у 5, персистенция зрелого желтого тела также — у 5 больных.

Клинически дисфункциональные кровотечения у женщин климактерического возраста могут проявляться как в виде длительных ациклических метроррагий, наступающих после более или менее продолжительной задержки нормальной до этого менструации, так и в виде усиления менструальных кровотечений, появления кровомазанья или кровотечения до начала и после окончания менструации, а также в середине межменструального периода.

Матка женщины климактерического возраста содержит значительно большее количество интерстициальной соединительной ткани, в ней чаще встречаются гетеротопические разрастания эндометрия, базальные аденомы, полипы, очаги фиброматозного роста. Все это уменьшает сократительные возможности мышцы матки, которая в этом возрасте обычно и так бывает в большей или меньшей мере ослаблена бывшими родами, абортами, перенесенными воспалительными заболеваниями и другими патологическими процессами.

Как и у более молодых женщин, дисфункциональные маточные кровотечения у женщин климактерического возраста могут возникать под влиянием разнообразных вредных воздействий и заболеваний, нарушающих приспособительные реакции организма. Но с возрастом наступает и естественное ослабление адаптационных возможностей. Ослабляется функциональная активность как половых желез, так и центральных механизмов, управляющих их деятельностью — гипоталамуса, гипофиза, коры головного мозга и всего организма в целом (В. Г. Баранов, М. Г. Арсеньева, 1965, и др.).

Кровотечения, связанные с беременностью, встречаются у женщин этой возрастной группы реже. Значительно уменьшается и частота воспалительных процессов.

При выявлении причины климактерического кровотечения нужно иметь в виду, что с увеличением возраста повышается частота кровотечений, связанных с наличием злокачественных новообразований. Поэтому при постановке диагноза часто прибегают к гистологическому исследованию соскоба из полости матки.

С возрастом вероятность нормализации нарушенной деятельности яичников под влиянием лечения падает.

У таких больных может быть показанной терапия, направленная на угнетение функции половых желез и атрофию эндометрия.

Маточные кровотечения в менопаузе

Даже после устойчивого прекращения менструаций с наступлением менопаузы гормональная функция яичников прекращается не сразу, она продолжается в течение более или менее продолжительного времени. Поэтому и в менопаузе иногда могут наблюдаться кровотечения дисфункционального характера, обусловленные патологией в развитии фолликула или желтого тела. Иногда в начальном периоде менопаузы может быть также временное восстановление менструальной функции. Из общего числа маточных кровотечений в менопаузе кровотечения в результате нормальной или патологической функции яичников без каких-либо других причин встречаются у 7% больных (Schröder, 1954). Часть из этих кровотечений представляет собой единичные спорадические возобновления менструации, остальные — дисфункциональные кровотечения, связанные с нарушенным циклом или наличием гормонообразующей опухоли яичника.

Среди общего числа метроррагий, наблюдающихся в менопаузе, на первом месте по частоте стоят кровотечения, связанные со злокачественными новообразованиями.

Чаще всего встречается рак шейки и тела матки. Карцинома других отделов гениталий, а также саркома бывает значительно реже.

В менопаузе нередко бывают также кровотечения, обусловленные наличием полипов тела или шейки матки, подслизистыми миоматозными узлами, эрозиями шейки матки.

Источником кровотечения, которое можно расценить как маточное, у некоторых больных является воспаленная атрофическая стенка влагалища.

Гистологическое исследование соскоба из полости матки при выявлении причины кровотечения у женщин этой возрастной группы обязательно.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КРОВИ, ТЕРЯЕМОЙ ПРИ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Количество крови, теряемой при дисфункциональных маточных кровотечениях, а также ее качественный состав, варьирует в очень широких пределах — от незначительного кровомазанья, практически не отражающегося на общем состоянии больной и не влияющего существенно на количество эритроцитов и гемоглобина в крови, до массивных, обильных кровопотерь, ведущих к резкой острой анемии и могущих окончиться смертью больной. У больных, потерявших много крови, при осмотре отмечают резкую бледность кожных покровов и слизистых с цианотическим оттенком, обильное выделение пота, частый малый пульс, падение артериального давления, похолодание конечностей. Такие больные могут жаловаться на головокружение, тошноту, рвоту. У них поверхностное, учащенное дыхание. Иногда наблюдается и обморочное состояние. При длительном кровотечении температура тела понижается.

Определение количества теряемой крови производят весьма относительно по размерам и интенсивности окраски кровяных пятен на подкладных пеленках. Вытекающая из матки кровь при профузных, а иногда и при умеренных кровотечениях может почти не отличаться от крови в кровеносных сосудах больной, но количество эритроцитов и гемоглобина в теряемой крови значительно сниженно. Вытекающая кровь может быть жидкой, в виде сгустков или жидкой со сгустками. Ярко-красная кровь, дающая алые сгустки — артериального происхождения, жидкая темная кровь — венозная. Менструальная кровь, а также кровь, скопившаяся в матке, влагалище, а иногда и в трубах (при атрезиях) не свертывается. При обильных кровотечениях сгустки крови могут образовываться во влагалище, и в полости матки. Если выделяющаяся кровь длительное время находилась в половых путях, то она имеет более темный цвет, дегтеобразный или «кофейной гущи». Такие выделения нередко наблюдаются при внематочной беременности.

При больших, быстро развивающихся кровопотерях можно определить объем потерянной крови по падению эритроцитов в периферической крови больной. Для вычисления количества потерянной крови за определенное

время нужно знать число эритроцитов в 1 $мм^3$ в начале и в конце кровотечения. Затем определяют разницу в количестве эритроцитов в 1 $мм^3$, вычисляют долю (часть) потерянных эритроцитов по отношению к исходному числу их и берут эту часть от общего количества крови больной. При этом получается количество потерянной крови, выраженное в объемных единицах. При вычислении общего количества крови больной нужно исходить из того, что объем крови у человека составляет $\frac{1}{13}$ его веса в килограммах или 75—80 $см^3$ на 1 *кг* веса.

Например, больная весом в 65 *кг* имела при поступлении 5 000 000 эритроцитов в 1 $мм^3$, а после трехдневного кровотечения количество эритроцитов снизилось до 4 000 000 в 1 $мм^3$. Сколько крови потеряла женщина?

Из каждого кубического миллиметра потеряно 5 000 000 — 4 000 000 = 1 000 000 эритроцитов, что составляет $\frac{1}{5}$ или 0,2 исходного их количества. Всего крови у больной определяется 65 $кг \times \frac{1}{3} = 5$ *кг*, то есть 5000 $см^3$. Две десятых от 5000 будет 1000 $см^3$, значит женщина за 3 дня потеряла 1 *л* крови, в пересчете на кровь исходного состава. Конечно, количество потерянной крови, определенное приведенным методом, не является точным. При быстрых кровопотерях разведение крови в сосудах происходит не сразу. Этот фактор не учитывается при использовании приведенного метода, так же как и изменения гемопоэза под влиянием анемии и других факторов. Но при помощи метода можно, хотя и ориентировочно, но объективно оценить кровопотерю, сравнить количество потерянной крови у отдельных больных при различных методах лечения.

Некоторые точные методы определения теряемой крови, например, по выделению с кровью введенного ранее радиоактивного железа (Baldwin, 1961, и др.), гравиметрический, кондуктометрический (Toldy, 1968, и др.) мало приемлемы для практического врача в виду их сложности.

Обычно врач лишь приблизительно определяет силу кровотечения по следующим градациям: кровомазанье; умеренное кровотечение; обильное кровотечение; очень обильное кровотечение; кровотечение переменной силы.

Характер теряемой крови определяют такими терми-

нами: кровь без сгустков, кровь со сгустками; сукровичные выделения; выделения цвета кофейной гущи.

Имеет значение не столько абсолютное количество потерянной крови, сколько влияние кровопотери на состояние больной. Наиболее объективным показателем степени обескровливания организма женщины является определение количества эритроцитов и содержание гемоглобина в крови. При этом внешний вид больной не всегда соответствует степени ее обескровливания. Под влиянием острых или хронических кровотечений гемоглобин может упасть до очень низких цифр. При 15—20 ед. гемоглобина наступает опасность для жизни больной (А. Э. Мандельштам, 1963).

ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В настоящее время для лечения маточных кровотечений, вызванных нарушением функции половых желез, применяют следующие методы:

А. Оперативные методы (выскабливание полости матки, вакуум-аспирация эндометрия, удаление матки, пересадка яичников).

Б. Консервативные методы: 1) гормональное лечение препаратами половых гормонов и их комбинациями, использование гонадотропных гормонов, гормонов коры надпочечников, щитовидной железы и др.; 2) негормональные методы консервативного лечения (лекарственные вещества, вызывающие повышение сократительной деятельности матки, нормализацию коагуляционных свойств крови, повышение резистентности капилляров, использование психотерапии и гипноза, седативных, снотворных, транквиллизирующих средств, лечебной физкультуры, физиотерапевтических процедур, климатолечения, а также другие виды общеукрепляющего лечения; 3) лучевое лечение, направленное либо на стимуляцию функции гипофиза и других мозговых структур или на угнетение функции яичников (лучевая кастрация), или вызывающее атрофию эндометрия.

В. Методы, направленные на борьбу с анемией (переливание крови и ее компонентов, кровозамещающих жидкостей, назначение веществ, стимулирующих кроветворение).

Следует упомянуть еще и о методах, иногда применяющихся для временной остановки маточных кровотечений — о тампонаде влагалища и полости матки.

ОПЕРАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В повседневной практике для остановки дисфункциональных кровотечений довольно широко применяют выскабливание полости матки. Выскабливание дает быстрый гемостатический эффект. Кровотечение после выскабливания прекращается в результате удаления функционального слоя эндометрия и энергичного сокращения мышцы матки под влиянием механического раздражения. Выполнение операции выскабливания всегда доступно в условиях любого гинекологического отделения и может быть произведено каждым гинекологом. К положительным сторонам выскабливания следует отнести также тот факт, что применение этого метода не требует обязательного установления формы функционального нарушения. Кроме непосредственного прекращения кровотечения, при выскабливании получают материал для гистологического исследования, дающего возможность уточнить клинический и цитологический диагнозы, а также результаты других вспомогательных методов функциональной диагностики. Помимо высокой диагностической ценности, выскабливание полости матки представляет собой чрезвычайно сильный раздражитель, действие которого способствует повышению функции половых желез. После выскабливания значительно повышается способность эндометрия реагировать на образованные эндогенно или введенные половые гормоны.

В последние годы наряду с выскабливанием полости матки все чаще применяется вакуум-аспирация эндометрия.

В связи с большой частотой и распространенностью операций выскабливания полости матки и вакуум-аспирации эндометрия, мы решили более детально изучить следующие вопросы, связанные с применением этих оперативных вмешательств.

1. Соответствует ли морфология тканей, получаемых выскабливанием или вакуум-аспирацией эндометрия,

строению ненарушенной слизистой оболочки полости матки до оперативного вмешательства? Получаем ли мы при выскабливании и вакуум-аспирации всю толщину эндометрия, только функциональный его слой или часть этого слоя? В какой мере деформируется при этом тканевой материал? Не наступает ли в нем при этом изменения, способные затруднить исследование или повести к ошибочному диагностическому заключению?

2. Насколько повреждается матка при обоих вмешательствах и какое из них менее травматично для больной?

3. Обязательна ли госпитализация для проведения выскабливания полости матки и вакуум-аспирации эндометрия у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями?

Для решения поставленных вопросов, помимо клинических наблюдений, нами проведено следующее экспериментальное исследование на матках, удаленных при оперативных вмешательствах.

Только что удаленная при лапаротомии матка разрезывалась по средней линии на две равные симметричные части. Одновременно отсекали кусочек из ее стенки с ненарушенным эндометрием и подлежащей мышечной тканью. Затем на одной из полученных частей матки производилось выскабливание, а на другой — вакуум-аспирация эндометрия, после чего также гистологически исследовались его кусочки. Таким образом, из каждой исследуемой матки готовилось пять видов гистологических препаратов: стенка матки до вмешательства, после выскабливания, вакуум-аспирации, материал, полученный при выскабливании, и аспират. Тканевые срезы окрашивались гематоксилином с эозином по ван Гизону, на слизь, гликоген и ретикулярные волокна. Эксперимент проведен на 23 матках, удаленных в различные периоды менструального цикла и при его нарушениях.

Сравнительное изучение препаратов, приготовленных из аспирата, соскоба и ненарушенного эндометрия, показало, что исследуемая ткань состоит преимущественно из функционального слоя эндометрия. В материал, полученный выскабливанием, частично попадает и базальный слой, а иногда и частицы мышечной стенки матки. Морфология соответствующих тканей полностью

сохраняет свои особенности, независимо от способа получения материала — выскабливанием или вакуум-аспирацией, на удаленном органе или непосредственно у больной.

Условия эксперимента дали возможность визуально наблюдать и изучить механизм отделения тканевых частиц при выскабливании и вакуум-аспирации. При легком надавливании кюретка в процессе выскабливания скользит по поверхности эндометрия, не нарушая его целости. Постепенное увеличение силы давления на кюретку не вызывает пропорционального разрушения поверхностных, а затем и более глубоких слоев эндометрия: функциональный слой остается неповрежденным в некотором диапазоне усилий, а при достижении определенной силы, которую можно охарактеризовать как умеренное давление на кюретку, сразу наступает разрушение тканей функционального слоя и отделение его в пределах базального в виде полоски, соответствующей ширине кюретки. Повторное прохождение кюретки по одному и тому же месту может разрушить и удалить также и базальный слой эндометрия. Энергичное грубое выскабливание разрушает весь эндометрий и при однократном прохождении кюретки. При этом может быть нарушена и подлежащая мышечная ткань.

Полученные в эксперименте данные позволяют высказать отрицательное отношение к старательному выскабливанию полости матки «до хруста», с чрезмерно тщательной «проверкой полости». Такое выскабливание безусловно способно полностью разрушить эндометрий.

Выскабливания поверхности эндометрия наконечником вакуум-экскохлеатора как кюреткой при выключенном приборе и отсутствии разрежения в системе не приводит к нарушению целости функционального слоя, если наконечник прижимается оператором к поверхности слизистой с силой, которая была бы достаточной для отделения функционального слоя при выскабливании кюреткой. Это можно объяснить тем, что режущий край петли кюретки в процессе выскабливания размещен под некоторым углом к поверхности слизистой и почти все усилие, развиваемое рукой врача, приходится на этот режущий край, имеющий небольшую площадь соприкосновения с тканью, в силу чего здесь создается значительное давление, приводящее к разрушению тканей эндометрия. Рабочий

же край бокового отверстия наконечника вакуум-экскохлеатора при «выскабливающих» движениях передвигается по поверхности слизистой, параллельно ей. Мышечное усилие оператора распределяется на значительно большую, чем режущий край кюретки, цилиндрическую поверхность наконечника. Давление, приходящееся на режущий край бокового отверстия наконечника вакуум-экскохлеатора, получается при этом во много раз меньшим, чем на режущий край кюретки. Разрушение эндометрия поэтому начинается обычно при создании разрежения в системе и втягивании слизистой в отверстие наконечника вакуум-экскохлеатора. Сила прижатия ткани к режущему краю отверстия наконечника находится в соответствии в основном со степенью вакуума и в определенных пределах почти не зависит от изменения усилий, развиваемых оператором. Вакуум, необходимый для отделения слизистой, можно довольно точно дозировать. Мы применяли отрицательное давление в 0,6 *кг/см²*. При этом разрушению подвергался только функциональный слой эндометрия. Базальный слой оставался, как правило, ненарушенным и имел вид, как после окончания нормальных месячных, даже при значительной силе надавливания на наконечник, которая обычно никогда не применяется врачом при вакуум-аспирации на больной. Консистенция и рельеф внутренней поверхности матки при выскабливании ощущаются более четко, чем при вакуум-аспирации.

Полученные в эксперименте данные свидетельствуют о том, что травматизация стенок матки при вакуум-аспирации сравнительно незначительна и в отличие от выскабливания остается такой в пределах весьма широкого диапазона усилий оператора.

На основании полученных данных можно сказать, что степень повреждения стенок матки при выскабливании в значительно большей мере, чем при вакуум-аспирации, зависит от опыта оперирующего. Травма при выскабливании полости матки может быть как и при вакуум-аспирации незначительной. Чрезмерное же выскабливание полости матки может вызвать тяжелые повреждения органа. Клинические наблюдения показывают, что вакуум-аспирация сопровождается и значительно менее выраженными болевыми и неприятными ощущениями. Об этом свидетельствуют и отзывы больных,

которым приходилось переносить обе операции. Вакуум-аспирация меньше отражается на общем состоянии женщины и обычно не требует применения каких-либо обезболивающих веществ, а иногда даже фиксации шейки матки и расширения цервикального канала. Нам не пришлось встречаться со случаями аменореи после вакуум-аспирации — осложнением, которое, как известно, иногда бывает после чрезмерно старательного выскабливания полости матки кюреткой.

Учитывая, что расширение шеечного канала металлическими расширителями возрастающей толщины, сопровождается болевыми ощущениями, временами более интенсивными, чем само последующее оперативное вмешательство, мы производили расширение шеечного канала вибрирующими наконечниками, применяя при этом электровибратор собственной конструкции.

Генератор вибрации изготовлен нами из силового трансформатора к радиоприемнику «Рекорд». Железный сердечник трансформатора служит для концентрации магнитных сил, возникающих в катушке под влиянием переменного тока, и представляет собой замкнутый электромагнит. При работе трансформатора в сердечнике создается замкнутое магнитное поле с частотой колебаний, равной числу периодов переменного тока. Разорвав железный сердечник трансформатора и получив таким образом разомкнутый электромагнит с вибрирующим магнитным полем, мы поместили на некотором расстоянии от полюсов электромагнита пластинку из мягкого железа, которая при включении катушки трансформатора начинала колебаться под действием изменений магнитного поля. Пластинка укреплена на жестких пластинчатых стальных пружинах. В центре этой пластинки, являющейся источником вибрации, прикреплен пластмассовый выступ, располагающийся перпендикулярно к пластинке и имеющий длину 8 *см* и диаметр 1 *см*. К этому выступу привинчивается наконечник расширителя, представляющий собой металлический стержень с веретенообразным расширением на конце. Стержни-расширители перед применением стерилизуются кипячением.

Для расширения цервикального канала передняя губа шейки матки захватывалась пулевыми щипцами. После обычного зондирования шеечный канал проходился вибрирующим наконечником при помощи таких же

движений, как и при расширении шейки матки штифтовыми дилататорами Гегара. Вибрирующий расширитель значительно легче входит в шеечный канал, как бы не встречая сопротивления. Расширение шейки матки вибрирующим наконечником выполняется быстрее, чем расширителями Гегара. Оно почти не сопровождается болевыми ощущениями и механическими повреждениями шейки.

Учитывая незначительную травматизацию стенок матки, близкое к физиологическому отделению функционального слоя эндометрия без нарушения базального слоя и слабо выраженные болевые и неприятные ощущения при вакуум-аспирации у больных, мы в ряде случаев производили эту операцию и в амбулаторных условиях, оставляя больных для наблюдения на 1,5—2 часа после вмешательства.

Место вакуум-аспирации и выскабливания полости матки среди методов терапии дисфункциональных маточных кровотечений, в настоящее время можно определить следующим образом. При ювенильных кровотечениях, наступающих в период формирования организма, при наличии целой девственной плевы вакуум-аспирация и выскабливание полости матки не должны применяться. Больных с ювенильными кровотечениями следует лечить консервативными методами, им показана адекватная гормональная терапия. Выскабливание полости матки или вакуум-аспирация у таких больных могут производиться только по жизненным показаниям при кровотечениях, угрожающих жизни и не уступающих консервативной терапии. Начинать лечение с выскабливания полости матки нежелательно и у молодых женщин. Таким больным также рекомендуется проводить консервативное лечение и лишь отсутствие эффекта от применения консервативных методов или сомнения в диагнозе могут заставить прибегнуть к вакуум-аспирации эндометрия или к выскабливанию полости матки. Из консервативных методов лечения у молодых женщин нередко применяется гормональная терапия. Лечение больных с дисфункциональными кровотечениями в возрасте после 30 лет рационально начинать с выскабливания полости матки или вакуум-аспирации эндометрия с последующим консервативным лечением в случае необходимости. Применение гормонального лечения у таких больных желательно ограничивать. Если гормональное лечение и про-

водится, то давать гормональные препараты нужно кратковременно, лучше в малых дозах. Обычно гормональное лечение проводится в случаях возобновления кровотечения в ближайшие месяцы после выскабливания.

Начинать лечение с удаления эндометрия безусловно показано при появлении дисфункциональных кровотечений у женщин старше 40 лет. Если кровотечение у таких женщин продолжается и после выскабливания или появляется вскоре после него, то желательно применять преимущественно негормональное консервативное лечение. Из методов гормонального лечения предпочтительнее лечение, направленное на угнетение функции эндометрия, его атрофию. Визуальное изучение соскоба или аспирата уже до гистологического исследования его иногда может дать информацию, которую полезно учесть при постановке диагноза. Так, обильный равномерный соскоб или аспират обычно бывают при персистенции фолликула желтого тела, эктопической беременности. Умеренный соскоб наблюдается при персистенции недоразвитого фолликула, кровотечении вследствие падения гормонального уровня после овуляции, персистенции недоразвитого желтого тела. При замедленном развитии очередного фолликула соскоб бывает скудным («нет соскоба»). Не очень обильный соскоб может быть получен при любой другой форме функционального нарушения, если до выскабливания кровотечение длилось долго и эндометрий разрушился почти до базального слоя.

Очень заманчива перспектива использования для лечения функциональных нарушений пересадок половых желез. Такие опыты проводились с давних пор.

На пути успешного использования этого метода стоят как проблемы получения, консервации, обеспечения приживления трансплантата, так и вопросы иммунологического соответствия, от которого зависит длительность существования ткани пересаженного яичника в организме реципиента.

В эксперименте гомотрансплантация яичниковой ткани от взрослых или инфантильных кастрированным животным нередко дает хороший эффект (Ю. М. Караш, 1966; Н. А. Зайцев, 1966, и др.). Некоторые авторы получали удовлетворительные результаты и в клинике (Н. С. Уточникова, 1955; Holmer, 1960, и др.).

Известно, что молодые, а тем более, эмбриональные ткани, обладают значительно менее выраженными антигенными свойствами. Это дает основание ожидать лучшего эффекта от пересадки эмбриональных яичников, чем от пересадки половых желез взрослых особей. Однако, применяя пересадку яичников эмбрионов, полученных при искусственном прерывании поздних сроков беременности, женщинам с нарушениями функции половых желез, мы не получили отчетливых положительных результатов.

МЕТОДЫ ВРЕМЕННОЙ ОСТАНОВКИ ОБИЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

При обильных маточных кровотечениях, в случаях, когда консервативные методы лечения не дают эффекта, а выскабливание полости матки по каким-либо причинам в данный момент является нежелательным, а также при длительно непрекращающихся умеренных кровотечениях, кровомазаньях, продолжающихся и после выскабливания полости матки, несмотря на медикаментозное лечение, можно применить тугую тампонаду полости матки узким марлевым тампоном с антибиотиками и гемостатической губкой (рис. 29). Такой способ тампонирования полости матки для остановки маточного кровотечения принципиально близок к хирургическому методу борьбы с паренхиматозными кровотечениями. Давление тампона на внутреннюю поверхность матки приводит к закрытию просветов кровоточащих сосудов и остановке кровотечения.

При создании гемостаза от давления улучшаются условия для тромбообразования в сосудах кровоточащей поверхности эндометрия. Гемостатическая губка способствует образованию прочной тромбирующей пленки на всем протяжении кровоточащей поверхности. Растяжение матки инородным телом — тампоном — приводит к повышению тонуса маточной мышцы и вызывает длительное ее сокращение. Антибиотики, которыми посыпают тампон перед введением его в полость матки, предотвращают возможное возникновение или обострение воспалительного процесса, что дает возможность оставлять тампон в полости матки на более длительное

время для укрепления образовавшихся тромбов.

Для выполнения тампонады влагалище раскрывают в зеркалах, обнажают влагалищную часть шейки матки, переднюю губу которой захватывают пулевыми щипцами и низводят. Зондированием уточняют размеры матки и ее расположение. Проходимость цервикального канала при кровотечениях чаще всего бывает достаточна для выполнения тампонады полости матки без предварительного расширения шейки. Для убеждения в наличии достаточного открытия шейки матки необходимо последовательно вводить металлические расширители малых номеров. Если проходимость цервикального канала окажется недостаточной, его расширяют до 6—7 номера расширителя Гегара. Для тампонады берут специально приготовленный длинный узкий марлевый тампон шириной в 1—1,5 *см*. Сухой стерильный тампон перед самым введением в полость матки обильно посыпают гемостатической губкой и неразведенными антибиотиками — сухим пенициллином или стрептомицином (отдельно или в рациональной комбинации). Вместо гемостатической губки можно использовать сухой фибриноген.

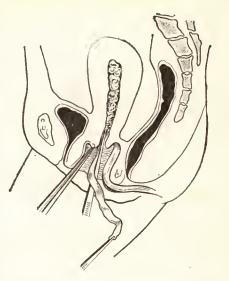


Рис. 29. Тугая тампонада полости матки узким марлевым тампоном, посыпанным гемостатической губкой и антибиотиками.

Тампонаду проводят при помощи двух длинных анатомических пинцетов. Предварительно шейку матки по возможности низводят, что способствует выпрямлению угла между шейкой и телом матки и облегчает тампонирование. Одним из пинцетов захватывают конец приготовленного тампона и вводят в полость матки до самого ее дна. При выведении этого пинцета из полости матки,

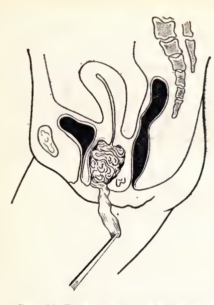


Рис. 30. Тугая тампонада влагалища.

вторым пинцетом удерживают введенную уже часть тампона, захватывая ее у наружного зева, и этим препятствуют ее выпадению или случайному вытягиванию при выведении пинцета. Затем при помощи удерживающего пинцета вводят очередную порцию тампона, а вторым, освободившимся пинцетом, удерживают введенную часть тампона от выпадения. Так, постепенно туго выполняют всю полость матки. Конец тампона, длиной в 10—12 *см*, оставляют свисающим во влагалище. Избыток тампона срезают. Тампон может быть оставлен в полости матки на 24—36 часов, после чего его извлекают за оставленный во влагалище конец.

Обильное маточное кровотечение прекращается обычно сразу. Иногда в течение ближайшего времени после тампонады наблюдают незначительные мажущиеся без примеси крови выделения, которые затем прекращаются. Некоторые больные жалуются на болезненные сокращения матки сразу после введения тампона. Боли вскоре прекращаются или уменьшаются. У единичных очень возбудимых больных после введения тампона можно наблюдать тошноту и даже рвоту. Осложнений в виде появления или обострения воспалительных процессов отмечено не было. Обычно не наблюдается также и возобновления кровотечения.

Тампонада полости матки, вызывая сильное длительное раздражение матки, возможно, повышает и функциональную активность половых желез.

Временную остановку или значительное уменьшение силы маточного кровотечения можно получить и тампо-

надой влагалища (рис. 30). Для этого влагалище широко раскрывают ложкообразными зеркалами и туго выполняют широким марлевым тампоном. Нет необходимости тампонировать влагалище на всем его протяжении. Достаточно, если, начиная от сводов до середины, во влагалище будет находиться плотный марлевый тампон, величиной с кулак. По-видимому, уменьшение силы кровотечения достигается при этом за счет изменения топографии сосудов, питающих матку, и рефлекторного усиления сокращения мышцы матки. Тампон оставляют во влагалище на 6—12 часов.

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Гормональное лечение

Дисфункциональные маточные кровотечения являются следствием нарушения нормальных эндокринных взаимоотношений в организме женщины. Введением соответствующих гормональных препаратов можно добиться восстановления имеющихся нарушений, по крайней мере, в системе яичник — матка и получить такую реакцию эндометрия, при которой кровотечение прекратится. Это может быть достигнуто дополнительной пролиферацией эндометрия, как это делается, например, при лечении замедленного развития очередного фолликула или персистенции недоразвитого фолликула.

Гемостатический эффект получают также вызыванием или интенсификацией процесса секреторных превращений, что используется при лечении персистенции фолликула и недоразвитого желтого тела. Быстрое наращивание гормонального уровня всегда способствует остановке дисфункционального кровотечения. Однако прекращения кровотечения можно и не получить, если назначить даже довольно высокие дозы гестагенов при недостаточно выраженной пролиферации эндометрия, которая обеспечивается в основном действием эстрогенов. Обычно прекращение кровотечения получают либо в результате временного поддержания имеющегося достаточно высокого гормонального уровня в организме, либо постоянным постепенным наращиванием гормонального

уровня. И в том, и в другом случае прекращение введения гормональных препаратов сопровождается падением гормонального уровня в организме и отторжением эндометрия до базального его слоя. Это явление носит название гормонального кюретажа и, естественно, сопровождается «менструальным» кровотечением.

Под влиянием эстрогенов очередного растущего фолликула или вводимых извне начинается новая пролиферация эндометрия и кровотечение прекращается.

Если для получения какого-либо из перечисленных явлений используют препараты женских половых гормонов (эстрогенов или гестагенов), то такой вид лечения называют заместительной гормональной терапией. Лечение может быть направлено и на увеличение продукции собственных половых гормонов в яичниках больной, что достигается введением лекарственных препаратов, обладающих действием гонадотропных гормонов. В распоряжении врача чаще всего находится препарат с действием лютеинизирующего гормона — хориальный гонадотропин, хориогонин. Стимулирующее лечение этим препаратом применяют при необходимости повышения продукции гормона желтого тела. Если требуется усиление роста фолликула, используют препарат с преимущественным действием фолликулостимулирующего гормона, лютеокресцин, изготавливаемый из сыворотки жеребых кобыл (см. гл. «Гонадотропные гормоны)». Лечение гонадотропными гормонами относится к стимулирующей терапии. Для получения эффекта от заместительной гормональной терапии необходимым условием является адекватная и достаточная реактивность слизистой матки на введенные гормоны. Для успеха стимулирующей терапии, помимо нормальной реактивности эндометрия, необходима также достаточная чувствительность половых желез к гонадотропным гормонам, так как сами гонадотропные гормоны не влияют, как известно, на состояние эндометрия.

Лечебный эффект может быть получен и в результате действия высоких концентраций половых гормонов, достигаемых кратковременным введением больших доз гормональных препаратов (одних эстрогенов, эстрогенов в сочетании с гестагенами или смесей эстрогенов, гестагенов и андрогенов). Так как действие проявляется иногда сразу же после однократного введения большой дозы

гормона (или гормонов), гемостатический эффект, надо думать, является не столько следствием прямого действия введенных гормонов на эндометрий, сколько результатом влияния высоких концентраций гормонов в крови на регулирующие центры. Функциональная активность системы гипоталамус — гипофиз зависит, как известно, и от концентрации половых гормонов в организме.

При описании отдельных форм нарушений функции яичников, сопровождающихся маточными кровотечениями, в частности, при обосновании лечения персистенции фолликула большими дозами эстрогенов, уже разбирался механизм действия высоких концентраций эстрогенов при вызывании («развязывании») овуляции. Лечебный эффект от кратковременного введения больших доз эстрогенов, а также их смесей с гестагенами и андрогенами наблюдается и при других формах дисфункциональных кровотечений, в том числе и при таких, где для остановки кровотечения нет необходимости вызывать овуляцию. Поэтому можно предположить, что быстрое повышение концентрации половых гормонов способно оказывать на регулирующие центры активизирующее влияние и вызывать возобновление временно заторможенной циклической их деятельности.

Помимо заместительного и стимулирующего гормонального лечения применяется еще и так называемая угнетающая гормональная терапия, при которой используются мужские половые гормоны, вызывающие атрофию эндометрия.

Таким образом, применяемые в настоящее время методы гормональной терапии дисфункциональных маточных кровотечений можно разделить на следующие виды:

1. Заместительная гормональная терапия. Дефицит в образовании половых гормонов яичниками больной возмещается введением этих гормонов или их аналогов в виде лекарственных препаратов. Смысл заместительной терапии состоит в искусственном продолжении и завершении заторможенного, остановившегося маточного цикла (см. описание гормональной коррекции отдельных форм функциональных нарушений).

2. Стимулирующая гормональная терапия, при которой лечение проводят гонадотропными гормонами. Введение препаратов гонадотропного действия стимулирует

яичники больной, вызывая дальнейшие превращения и функционирование фолликула или желтого тела. Продолжение маточного цикла при этом наступает в результате действия собственных половых гормонов, продуцируемых фолликулом или желтым телом яичника больной.

3. *Угнетающая гормональная терапия*. Прекращение кровотечения достигается введением андрогенных препаратов в дозах, вызывающих атрофию эндометрия.

Заместительная гормональная терапия может проводиться только эстрогенами или гестагенами, сочетаниями эстрогенов с гестагенами, последовательным применением препаратов эстрогенного, а затем гестагенного действия.

Мы не располагаем способом количественного определения дефицита гормонального уровня при дисфункциональных кровотечениях и поэтому не можем сразу начать лечение с коррегирующей дозы. Однако ее можно подобрать эмпирически: постепенным повышением начальной малой дозы ее можно довести до близкой к индивидуально необходимой.

Нами предложен следующий метод гормонального лечения больных дисфункциональными кровотечениями (Н. А. Зайцев, 1967, 1968).

Больным вводятся небольшие, постепенно возрастающие дозы эстрогенных препаратов (масляный раствор фолликулина или синтетические эстрогены в той же дозировке).

Для первого введения мы брали 500 ед. фолликулина, то есть $\frac{1}{2}$ дозы ампулы, содержащей 1000 ед. или $\frac{1}{10}$ ампулы с 5000 ед. фолликулина. Такое количество фолликулина легко может быть введено шприцом, емкостью в 1 *см*^{3}. Если кровотечение не прекращается, то на следующий день вводится 1000 ед. фолликулина, а затем 1500 ед. и т. д. до остановки кровотечения. С прекращением кровотечения суточные дозы эстрогенов понижаются на 500 ед. в сутки до дозы 1000—500 ед., после чего эстрогены отменяются.

Естественно, назначая достаточно высокие дозы всегда можно рассчитывать на остановку дисфункционального кровотечения в связи с повышением гормонального уровня в организме больной. Циклическое применение доз половых гормонов способно вызвать соответствующие

преобразования эндометрия с последующим наступлением менструальноподобного кровотечения даже у кастрированной женщины, то есть может полностью возместить эндогенные половые гормоны у больной, у которой образование этих гормонов в половых железах полностью отсутствует. Однако избыточное введение гормональных препаратов повышает вероятность возникновения побочных действий от их применения, вызывает торможение гонадотропной активности гипофиза, снижает продукцию эндогенных гормонов и является дополнительной нагрузкой на адаптационные механизмы. Кроме того, отмена дозы, значительно превышающей гормональный дефицит в организме, сопровождается быстрым снижением гормонального уровня, что, как известно, ведет к возобновлению кровотечения.

Преимущество предлагаемой методики гормонального лечения состоит, по нашему мнению, в том, что доза вводимых эстрогенов в момент прекращения кровотечения максимально соответствует имеющемуся дефициту, потому индивидуализирована. Так как она не может существенно превышать имеющийся гормональный дефицит, то тормозящее действие ее на гипофиз не проявляется. Суммарная вводимая доза эстрогенов при такой методике обычно бывает значительно меньшей, чем общее количество гормонального препарата, вводимое при циклической терапии ампульными дозами. Это снижает возможность появления побочных действий, в особенности при лечении синтетическими эстрогенами, и сокращает расход сравнительно дорогостоящих лечебных препаратов.

Постепенное снижение дозы вводимых эстрогенов перед отменой препарата предотвращает быстрое падение гормонального уровня и возникновение рецидива кровотечения. Если же после прекращения введения эстрогенов кровотечение появляется снова, то возобновляется и назначение гормона.

Положительное действие малых доз эстрогенов при терапии нарушений цикла показано нами и в эксперименте на животных.

И. Д. Арист, В. И. Бодяжина, Е. Я. Кватер, А. Э. Мандельштам, А. А. Лебедев и другие назначают умеренные дозы эстрогенов по 0,5—1 *мг* через день для искусственного воссоздания первой фазы менструального цикла в процессе проведения «воспитывающих» кур-

сов гормонотерапии, при которых стремятся к воспроизведению и закреплению нормальных менструальных циклов. Длительность назначения эстрогенов при этом должна соответствовать продолжительности нормальной пролиферативной фазы данной больной. К. Н. Жмакин, Г. В. Труевцева считают наиболее рациональным введением 10 000 МЕ фолликулина или 1 *мл* 0,1% раствора синэстрола через каждые 1—2 часа до остановки кровотечения. Под влиянием такой терапии кровотечение обычно останавливается после 3—4 инъекций, но в дальнейшем для предупреждения возобновления кровотечения в результате снижения гормонального уровня необходимо продолжать вводить более низкие дозы эстрогенов в течение 2—3 недель или переходить на лечение прогестероном. Используются также и другие препараты и методики лечения веществами эстрогенного действия. Так Paschkis, Rakoff, Kantarov применяли диэтилстильбэстрол или этинилэстрадиол по 0,15 *мг* внутрь, отменяя назначение препарата за 5 дней до ожидаемой менструации. Israel назначал по 5 *мг* диэтилстильбэстрола в течение 15 дней. Некоторые применяли и значительно большие дозы эстрогенов, например, диэтилстильбэстрол по 20 *мг* каждые 15 минут до остановки кровотечения, а затем по 5—10 *мг* в день в течение 30—40 дней (Karnaky, 1943). Однако чаще применяют меньшие дозы. McArthur (1957) давал по 6—10 *мг* диэтилстильбэстрола в день до прекращения кровотечения, Sutherland (1957) назначал по 1 *мг* диэтилстильбэстрола 3 раза в день в течение 21-го дня, тогда, когда консервативное лечение без применения гормонов оказывалось неэффективным. Быстрое прекращение кровотечения наступает при внутривенном введении эстрогенных препаратов (Greenblatt, 1962; Parsons, Sommers, 1963, и др.). Конечно, для этого нужны водорастворимые препараты эстрогенов. Указанные авторы вводили по 20 *мг* связанных водорастворимых лошадиных эстрогенов, повторяя введение через 4—6 часов, если в этом была необходимость, до прекращения кровотечения, назначая в дальнейшем эстрогены внутрь или внутримышечно. Что касается механизма гемостатического действия больших доз эстрогенов, то существует также мнение о преимущественном действии их на стенки капилляров. Доказательством этому является кровоостанавливающее действие эстрогенов не только

при маточных, но и других, например, носовых кровотечениях, а также отсутствие признаков дополнительной пролиферации в эндометрии или изменений коагуляционных свойств крови в течение кратковременного действия введенных эстрогенов, вызвавших выраженный гемостатический эффект (Henzl, Holusa, 1966, и др.).

В отношении применения при лечении дисфункциональных маточных кровотечений препаратов со свойствами гормона желтого тела можно сказать, что назначение таких лекарственных веществ без учета формы нарушения и имеющегося состояния эндометрия к моменту начала лечения во многих случаях может оказаться неэффективным. Ожидать прекращения кровотечения под влиянием введения чистых гестагенов можно только в тех случаях, когда эндометрий к началу лечения находится в состоянии достаточно хорошо выраженной пролиферации, как это имеет место, например, при персистенции хорошо развитого, зрелого фолликула до начала или в самом начале дисфункционального кровотечения. В таких случаях гестагены вызывают секреторные преобразования эндометрия. Кровотечение отсутствует до тех пор, пока назначение гормона продолжается. С прекращением введения гестагенов происходит снижение гормонального уровня, вызывающее отторжение эндометрия до базального слоя с появлением кровотечения, аналогичного менструации («гормональный кюретаж»). Если назначать гестагены при недостаточно выраженной пролиферации эндометрия, то кровотечение будет продолжаться и после наступления в эндометрии секреторных преобразований. Поэтому гестагены нужно назначать после предварительного лечения эстрогенами или давать их в сочетании с эстрогенами (Henzl, Horsky, 1966, и др.).

О применении препаратов с действием гормона желтого тела для лечения дисфункциональных маточных кровотечений уже упоминалось при описании отдельных видов функциональных нарушений. Гестагены применяют для воспроизведения второй фазы цикла также при проведении циклической гормонотерапии по 5—15 *мг* в сутки (И. Д. Арист, 1957; Е. Я. Кватер, 1961; В. И. Бодяжина, 1967, и др.). При персистенции фолликула у женщин в возрасте 40—45 лет для профилактики кровотечений применяют прогестерон или прег-

нин, без предварительного назначения эстрогенных препаратов (В. И. Бодяжина, 1967, и др.). Применяют также комбинации эстрогенов и гестагенов пролонгированного действия, например, 10 *мг* эстрадиолбензоата в мелкокристаллической суспензии вместе с 200 *мг* мелкокристаллической суспензии прогестерона. Прекращение кровотечения наступает приблизительно через 32 часа после введения указанных препаратов, а через 2 недели начинается кровотечение от понижения гормонального уровня (Herrmann, 1957, и др.). Хорошие результаты получены при лечении дисфункциональных кровотечений примосистоном, который представляет собой комбинацию из 125 *мг* прогестерона и 10 *мг* эстрадиола. Кровотечение прекращалось через 2 дня после однократного введения препарата, а через 5—7 дней наступало кровотечение как при менструации (Hedberg, 1966).

В последнее время появляются сообщения о применении для лечения дисфункциональных маточных кровотечений одного из оральных контрацептивов — инфекундина. Таблетка инфекундина содержит 2,5 *мг* норэтинодрела и 0,1 *мг* метоксиэтинил эстрадиола, то есть в ее состав входят синтетические вещества гестагенного и эстрогенного действия. Применение инфекундина оказалось эффективным для регулирования нарушенных взаимоотношений гипофиз—яичники в результате временного подавления секреции гормонов яичников и гонадотропинов, что создает своеобразное выключение системы гипоталамус—гипофиз—яичники с последующей активацией их функции (И. А. Мануилова, 1960).

При лечении дисфункциональных маточных кровотечений синтетические прогестины, в частности инфекундин, оказывают хороший эффект как для прекращения кровотечения, так и для восстановления нарушенного менструального цикла. Инфекундин вызывает нормализацию состояния эндометрия вследствие появления секреторной трансформации и децидуального некроза в гиперплазированной слизистой. Исследования, проведенные И. А. Мануиловой, показали, что у половины больных с дисфункциональными маточными кровотечениями после 3-месячного лечения инфекундином менструальный цикл нормализуется. Подобные результаты получены и другими авторами. Применяются также многие другие комбинации препаратов эстрогенного и гестагенного действия.

Андрогены для лечения дисфункциональных маточных кровотечений используют как самостоятельно, так и в различных комбинациях с эстрогенами и гестагенами. Поскольку более или менее продолжительное действие андрогенов ведет к блокированию менструального цикла, а затем и к атрофии эндометрия, лечение мужскими половыми гормонами можно применять только у больных более пожилого возраста. (Дозы приводятся в главе об андрогенных препаратах и их действии).

В сочетаниях с эстрогенами и гестагенами андрогены назначают для кратковременного введения, при этом вирилизирующие свойства андрогенов не успевают проявляться. Обычно не наступают и сколько-нибудь выраженные морфологические изменения в эндометрии. Количественные соотношения эстрогенов, гестагенов и андрогенов в смесях, применяемых различными авторами, не одинаково.

Так, В. М. Дильман при кровотечениях, связанных с персистенцией фолликула, вводил внутримышечно в одном шприце смесь из 10 *мг* диэтилстильбэстрола-пропионата, 100 *мг* тестостерона-пропионата и 25 *мг* прогестерона. Кровотечение останавливалось после 1—2 инъекций. После прекращения кровотечения продолжалось лечение эстрогенами, чтобы снижение гормонального уровня после элиминации введенной смеси не вызвало возобновления кровотечения. Эстрогены вводили в течение 16 дней (по 3—5 *мг* диэтилстильбэстрол-пропионата), а затем начиналось введение прогестерона по 15 *мг* в день на протяжении недели, то есть после инъекции указанной гормональной смеси лечение продолжалось с целью искусственного воспроизведения цикла. Подобное лечение применял и Skiftis, который пользовался смесью из 3 *мг* эстрогенов (эстразид), 20 *мг* прогестерона и 25 *мг* тестостерона. Кровотечение останавливалось уже после первой инъекции, а в случае необходимости введение смеси повторялось на 2 и 3-й день, после чего 2 недели давали небольшие дозы эстрогенов, а потом 7—8 дней — прогестерон. Мы пользуемся инъекциями 30 000 МЕ фолликулина, 30 *мг* прогестерона и 50 *мг* тестостерон-пропионата, вводя указанную смесь в одном шприце однократно. Поддержание гормонального уровня для предупреждения возобновления кровотечения после снижения концентрации гормонов

в организме проводят только в тех случаях, когда для прекращения кровотечения понадобилось более 2 инъекций. Эффект от применения такой методики мы получали не только при кровотечениях, связанных с персистенцией фолликула, но и при других формах функциональных нарушений.

О применении хориального гонадотропина (хориогонина) подробно говорилось при описании лечения персистенции фолликула. Гемостатический эффект от введения этого препарата может быть получен только при наличии развитого фолликула и выраженной реактивности яичника по отношению к действию гипофизарных гормонов. Применяют хориогонин в течение 4—5 дней по 500, 1000 или 1500 ед. внутримышечно, в основном для предупреждения кровотечений, связанных с персистенцией фолликула. Препараты с действием фолликулостимулирующего и лютеотропного гормонов редко применяют. Гемостатическое действие гонадотропных гормонов вторичное. Они действуют на яичник, вызывая рост фолликула или образование желтого тела, а уже гормоны яичников воздействуют на эндометрий и вызывают гемостатический эффект.

В литературе имеются сообщения об испытании некоторых родственных синтетических нестероидных препаратов (хлортрианизен, clomipene citrate, tace, MRZ-41 и др.), обладающих эстрогенным действием и способных оказывать влияние на систему гипофиз — яичники, стимулируя созревание фолликулов и наступление овуляции. Указанные вещества успешно используют при лечении кровотечений, связанных с нарушением функции яичников (А. И. Шлиндман, И. М. Коган, 1969; Bartzen, 1968, и др.).

Некоторые авторы (Е. Я. Кривицкий, 1966; Ю. К. Якубов, 1966; Perlo, 1959, и др.) применяли для лечения дисфункциональных кровотечений адренокортикотропный гормон и гормон коры надпочечников (дезоксикортикостерон, кортизон).

Поскольку у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями возможны нарушения функции щитовидной железы, при лечении могут оказаться полезными препараты, обладающие действием гормона этой железы. Хроническая недостаточность щитовидной железы проявляется увеличением ее размеров, сухостью

кожи, волос, снижением основного обмена, нарушениями менструального цикла. При этом дисфункциональные кровотечения наблюдаются чаще, чем аменорея.

Негормональные методы лечения дисфункциональных маточных кровотечений

Консервативное лечение кровотечений, связанных с нарушением функции половых желез, нередко можно успешно проводить и не используя гормональные препараты. Негормональную консервативную терапию назначают независимо от имеющейся формы функционального нарушения.

Существующие в настоящее время методы негормонального лечения дисфункциональных маточных кровотечений можно систематизировать следующим образом.

1. Методы, направленные на прекращение или уменьшение кровопотери: стимуляция сократительной деятельности матки, воздействие на свертывание крови, проницаемость и состояние сосудистой стенки, угнетение местного фибринолиза.

Борьба с наступившей анемией: переливание крови, ее компонентов, кровозамещающих жидкостей, назначение веществ, стимулирующих кроветворение.

3. Лечение, способствующее нормализации функции половых желез: электростимуляция и другие воздействия на шейку матки, физиотерапевтические методы воздействия на стволово-ретикулярные диэнцефальные образования, молочные железы и др.

4. Терапия, имеющая целью угнетение (выключение) функции яичников и атрофию эндометрия: лучевая кастрация, лучевые воздействия на эндометрий, внутриматочные введения йода по Грамматикати.

5. Использование возможностей устранения или ослабления причин, вызвавших функциональное нарушение или способствовавших его возникновению: организация лечения имеющихся острых или хронических соматических, висцеральных или нервно-психических заболеваний, вызывающих существенное снижение адаптационного потенциала организма больной, психотерапевтическое воздействие на больную (во внушенном сне или наяву), другие методы релаксационного воздействия,

назначение седативных, гипнотических и транквилизирующих средств.

6. Общеукрепляющее лечение, способствующее восстановлению и увеличению адаптационных возможностей организма: назначение веществ, стимулирующих жизненные процессы в организме, организация правильного питания, нормализация условий труда, быта, отдыха, физическая культура, санаторно-курортное лечение.

При поступлении больной в стационар, часто еще до установления причины маточного кровотечения, назначают лечебные мероприятия, способствующие уменьшению кровопотери. Больной обычно назначают покой, холод на низ живота, средства, сокращающие мышцу матки и воздействующие на свертываемость крови.

Пузырь со льдом лучше держать не постоянно, а по 15—20 минут, после чего делают перерыв на такое же время. Прерывистое действие холода усиливает сокращение матки значительно лучше, чем непрерывное (Н. С. Бакшеев, 1970).

При лечении дисфункциональных кровотечений, как и при лечении маточных кровотечений вообще, широко используют вещества, сокращающие мышцу матки, известные в фармакологии под названием «маточные средства». К ним относят жидкие экстракты калины, пастушьей сумки, водяного перца, хлопчатника, двудомной крапивы, маточных рожков, желтокорника, гинерген, прегнантол, сферофизин, гидрастинин, стиптицин и др. Свойством сокращать мышцу матки обладают также препараты хинина, пахикарпин, питуитрин, окситоцин и др.

Для воздействия на свертывание крови, проницаемость эндотелия капилляров и их плотность назначают препараты солей кальция, водорастворимый витамин К (викасол), желатину, протаминсульфат и др.

Фибринолитическая активность ткани эндометрия и крови, вытекающей из маточных сосудов при дисфункциональных кровотечениях, резко возрастает. При этом наступает местная дефибринация крови и ухудшаются условия для образования кровяных сгустков. Количество теряемой крови увеличивается. Это явилось основанием для использования при лечении дисфункциональных кровотечений веществ, угнетающих фибринолити-

ческую активность крови и тканей, в частности, эпсилон-аминокапроновой кислоты (Н. С. Бакшеев, И. Данилов, С. И. Ярош, 1964; Zvarik, 1966; Sieg, 1966, и др.).

Одновременно с лечением, направленным на остановку кровотечения и уменьшение кровопотери, проводят, если необходимо, мероприятия по борьбе с наступившей анемией. В зависимости от величины кровопотери, реакции организма больной, степени обескровливания и наличия в распоряжении врача трансфузионных жидкостей производят переливание крови, ее компонентов или кровозамещающих жидкостей. Кровь можно использовать в виде консервированной — цитратной или бесцитратной (катионитной или дефибринированной), свежестабилизированной или цельной натуральной, переливаемой непосредственно от донора.

Из компонентов крови наиболее употребляют эритроцитарную массу или взвесь, нативную, сухую или замороженную плазму. При отсутствии крови и ее компонентов могут быть применены плазмозаменители — искусственные среды (из гетерогенной или изогенной крови), солевые, коллоидно-солевые и коллоидные растворы. Гемодинамические свойства большинства искусственных плазмозаменителей низкие, они быстро уходят из кровяного русла. Исключение составляют полиглюкин — высокомолекулярное вещество, получаемое из сахарозы путем микробного синтеза декстринов. Молекулы полиглюкина очень крупные, поэтому он долго удерживается в сосудах и обладает высоким гемодинамическим эффектом. К положительным качествам полиглюкина можно отнести также возможность его вливания без предварительного определения групповой и изоантигенной принадлежности крови реципиента.

Прекращение кровотечения и возмещение потерянной крови имеет большое значение для нормализации нарушенной функции половых желез.

Если кровопотеря восполнена недостаточно, то целесообразно назначить лекарственные вещества, стимулирующие кроветворение,— препараты железа, антианемин и др.

Замечено, что различные физические воздействия на шейку матки (энергичное протирание марлевым тупфером, нанесение скальпелем уколов, диатермокоагуляция, диатермопунктура, опрыскивание хлорэтилом и др.) мо-

гут приводить к нормализации нарушенной функции яичников и прекращению дисфункционального кровотечения. Ж. Ройян-Крепо (1956) предложил для этой цели электростимуляцию шейки матки импульсными воздействиями постоянного электрического тока небольшой силы и напряжения. Этот метод, разработанный и усовершенствованный С. Н. Давыдовым, состоит в том, что прямоугольные импульсы постоянного тока, длительностью 2 *мсек.*, непрерывно поддаются к шейке матки с частотой 70 импульсов в секунду в течение 10 минут. Напряжение тока при этом равно 3—5 *в*. Оно подается на шейку матки при помощи электрода, состоящего из двух параллельно расположенных металлических колец диаметром в 3 *мм*, укрепленных на стержне из непроводящего электричество материала. Электрод вводят в шеечный канал. Рекомендуют проводить 6 сеансов: первые 3 ежедневно, а последующие — через день (С. Н. Давыдов, 1963, 1969).

Мы применяли несколько измененную методику электростимуляции шейки матки, которая отличается следующим:

1. Импульсы тока подаются на шейку матки не постоянно, а в виде серий, состоящих из 7—25 отдельных импульсов в секунду. После каждой серии импульсов следует пауза, длящаяся приблизительно такое же время, как и предшествующее прерывистое раздражение (1 сек.). На протяжении минуты подается 30 серий импульсов тока, чередующихся с паузами.

2. Электрод, по которому напряжение подводят к шеечному каналу, состоит из двух параллельно расположенных половинок серебряного цилиндра, разрезанного по длине. Диаметр цилиндра — около 3 *мм*, длина — 25 *мм*. Контактные пластинки соединены между собой самотвердеющей пластмассой «стиракрил» и прикреплены к стержню, длиной 15 *см*, при помощи которого электрод вводят в шеечный канал. Токи действия при использовании такого электрода имеют поперечное направление по отношению к шеечному каналу, поэтому и описанная методика может быть названа поперечной электростимуляцией шейки матки.

Электрод для поперечной электростимуляции шейки матки и записанные во время процедуры токи действия приведены на рис. 31.

В качестве генератора импульсных токов мы использовали аппарат для электростимуляции мышц АСМ-3. Сила тока, применяющаяся при поперечной электростимуляции шейки матки, подбирается для каждой больной индивидуально. Для этого устанавливают минимальную силу тока, ощущаемую больной, а затем силу тока плавно уменьшают до такой, которую больная перестает чувствовать. У разных больных сила тока колеблется при этом от 1,5 до 3 *ма*. Электростимуляцию шейки матки проводят ежедневно. Продолжительность процедуры — 10 минут. Всего на курс лечения назначают 10—12 сеансов.

У девственниц, а также, если электростимуляция шейки матки по каким-либо причинам не может быть назначена, можно применить эндоназальный электрофорез с новокаином. Методику эндоназального электрофореза описывают в руководствах по физиотерапии. Перед проведением процедуры необходимо очистить и промыть носовые ходы, а также желательно на время лечения по возможности отключить кору, назначая бромиды, транквиллизаторы, небольшие дозы снотворных и обеспечить покой во время процедуры и после нее. Всего на курс лечения проводится до 10—15 процедур.

При лечении дисфункциональных маточных кровотечений применяют и некоторые другие методы способствующие восстановлению нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе и последующей нормализации функции яичников.

Рис. 31. Наконечник для поперечной электростимуляции шейки матки:

а — серебряные электроды, вводящиеся в шеечный канал; *б* — стержень из диэлектрика.
Внизу — частота и характер импульсов постоянного тока, подводящегося к электродам. Кривая записана во время сеанса поперечной электростимуляции шейки матки. Скорость движения диаграммной бумаги — 15 *мм/сек*.

Диатермия головы (лобно-затылочная методика), чередующаяся с «гальваническим воротником» по А. Е. Щербаку. Эта методика предложена и первоначально использовалась для лечения климактерического невроза. В настоящее время продольную диатермию головы успешно применяют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений. Продольная диатермия приводит к восстановлению саморегуляции функции высших гипоталамических центров и повышает их физиологическую лабильность вследствие нормализации кровоснабжения. Под влиянием лечения вегетативные реакции становятся более стабильными, усиливаются тормозные процессы. При продольной диатермии головы электроды величиной 50 *см*² располагают фронтоокципитально, сила тока 0,1 — 0,3 *а*, длительность сеанса 10 — 20 минут (С. Н. Давыдов, 1969, и др.).

Электрофорез («гальванический воротник»), применяемый на верхнюю треть шеи. Эта процедура, воздействуя через верхние шейные симпатические ганглии, способствует улучшению трофики диэнцефальной области. По мнению С. Н. Давыдова, под влиянием такой терапии в центральной нервной системе усиливаются процессы торможения, стабилизируются вегетативные реакции и повышается лабильность нервных центров. Для выполнения «гальванического воротника» необходимо раздвоенный электрод поместить на верхнюю треть шеи. С отрицательного полюса вводят 2,5% раствор бромистого натрия, а с положительного — 5% раствор хлористого кальция. Сила тока до 12—14 *ма*, длительность процедуры — 15—20 минут. Лечение проводят таким образом, что один день больная получает продольную диатермию, а на следующий электрофорез, всего по 5—6 той и другой процедуры (С. Н. Давыдов, 1969).

При шейно-лицевой ионогальванизации (электрофорезе) воздействию постоянным электрическим током подвергаются кожные рефлексогенные зоны верхней трети боковых поверхностей шеи и лица правой и левой стороны с находящимися в этой области нервными образованиями — наружными и внутренними каротидными нервами и сплетениями, каротидным тельцем, верхним шейным симпатическим узлом и пучковидным узлом блуждающего нерва, которые связаны анастомозами, языкоглоточным, подъязычным нервами и ветвями тройнич-

ного нерва. Эти образования связаны с подкорковыми отделами и корой головного мозга, гипофизом, щитовидной железой и другими короткими рефлекторными дугами. Под влиянием импульсов постоянного тока наступают изменения функционального состояния высших отделов центральной нервной системы и секреторной деятельности указанных желез.

Для проведения шейно-лицевой ионогальванизации 2 алюминиевых электрода двулопастой формы (150—180 *см*²) с гидрофильными прокладками, смоченными физиологическим раствором, накладывают на боковые поверхности лица и шеи так, чтобы ушная раковина оказалась расположенной между лопастями электрода. Электроды фиксируют резиновыми бинтами. Сила тока — 2—8 *ма*, продолжительность процедуры от 7 до 20 минут. Сеансы проводят через день или ежедневно. Всего на курс лечения назначают 12—15 сеансов (Г. А. Келлат, 1955). С помощью объективных показателей установлено, что шейно-лицевая ионогальванизация улучшает корковую нейродинамику (Г. А. Келлат, Ю. Ф. Змановский, 1960) и способствует нормализации функции половых желез. Благоприятный эффект в этом направлении оказывают также различные физиотерапевтические воздействия на молочные железы больных.

У женщин более пожилого возраста, в случаях, когда различные консервативные методы не останавливают дисфункциональное маточное кровотечение, а оперативное удаление матки по каким-либо причинам противопоказано, используют методы лучевой кастрации, воздействуя на эндометрий. Применяют как рентгенооблучение, так и радиевую и другие виды лучевой терапии. Облучение проводят через брюшную стенку, в некоторых случаях источники радиации вводят в полость матки (Soost, 1958, и др.). Перед проведением лучевого лечения обязательно выскабливают полость матки и гистологическое исследование соскоба для исключения злокачественного новообразования.

Лучевые воздействия могут быть направлены и на гипофиз, оказывая, в зависимости от применяемой дозы стимулирующее или угнетающее влияние на его функцию.

Для предотвращения избыточного разрастания функционального слоя эндометрия у женщин пожилого воз-

раста, которые уже не будут беременеть, иногда используют внутриматочные вливания 5—10% настойки йода по методу Грамматикати. Концентрированные растворы йода разрушающе действуют на эндометрий, приводя к более быстрой его атрофии, действие всасывающегося при этом йода вызывает дистрофические изменения и гибель фолликулярного аппарата яичников. Внутриматочные введения йода иногда оказывают удовлетворительный гемостатический эффект при дисфункциональных климактерических кровотечениях, хотя первоначально метод применяли только для лечения воспалительных заболеваний.

Различные соматические, висцеральные и нервно-психические заболевания снижают адаптационный потенциал организма больной и приводят к нарушению как центральных, так и периферических механизмов регуляции, обеспечивающих нормальное функционирование половых желез. К диагностике и лечению указанных патологических состояний следует привлекать соответствующих специалистов, прежде всего, терапевта, невропатолога и др.

Адаптационные возможности организма существенно снижаются состоянием напряжения, создающегося под влиянием различных заболеваний и неблагоприятных воздействий. Состояние напряжения в конечном итоге проявляется избыточным перманентным повышением тонуса мышц, что ослабляет и истощает организм, снижает его адаптационный потенциал. Поэтому врач всегда может ожидать благоприятный лечебный эффект от мер, направленных на уменьшение состояния напряжения в организме больной.

Снижение напряжения может быть достигнуто воздействием на центральную нервную систему. Оно является одним из важнейших факторов, которые могут существенно повысить эффективность лечебных мероприятий, направленных на регуляцию нарушенной функции половых желез.

Одним из видов воздействия на центральную нервную систему является психотерапия. Под психотерапией понимают рациональное и планомерное использование психических средств для лечения психических, нервных и соматических заболеваний.

В. А. Гиляровский формулирует понятие психотерапии как систему психических воздействий, основанных

на внушении. Сюда входят все систематические высказывания врача и медицинского персонала, непосредственное влияние словом, собственно внушение и косвенное психотерапевтическое воздействие окружающей внешней среды и организационных мероприятий. Психотерапия может быть охранительной, или стимулирующей, а также направленной на разрушение образовавшегося патологического стереотипа.

Основными принципами психотерапии являются следующие:

1. Целостный и индивидуальный подход к больному.
2. Огромная психотерапевтическая роль человеческого слова как мощного физиологического и лечебного фактора.
3. Чуткое, внимательное, гуманное отношение к больным и установление с ними эмоционального контакта.
4. Высокие моральные качества советского врача и медицинского персонала.
5. Огромная роль внешнего фактора (А. П. Слободяник, 1963).

Одним из видов психотерапии является внушение в гипнозе. Психотерапевтические воздействия как наяву, так и в гипнотическом состоянии у некоторых больных эффективно используют для лечения дисфункциональных маточных кровотечений (Е. Л. Дубников, 1936; Čepelak, 1966, и др.). Однако квалифицированное проведение психотерапии требует и надлежащей специальной подготовки врача, а также благоприятной окружающей обстановки, что не всегда может быть обеспечено в практике даже крупных лечебных учреждений. Поэтому нередко применяют медикаментозные средства, способствующие ослаблению состояния напряжения и нормализации нервно-психического состояния больных. Из таких средств широко применяют бромиды и другие седативные, а также снотворные вещества. Последние годы мы для этого широко используем также транквиллизаторы (пипольфен, триоксазин и др.) независимо от применяемых других методов лечения. Транквиллизаторы снижают возбудимость центральной нервной системы и тонус вегетативной нервной системы, они в известной степени вызывают сонливость и усиливают действие снотворных, но основное их действие заключается в уменьшении возбуждения и снижении напряжения. Транк-

виллизаторы вызывают уменьшение мышечного тонуса и подвижности, ослабляют эмоциональную реакцию и функцию анализаторов (М. С. Лебединский, 1958; В. Н. Мясищев, 1958, и др.). Это создает условия для восстановления гомеостаза в организме больной. Назначение транквиллизаторов продолжается в течение 3—4 недель.

Применение седативных, снотворных средств и транквиллизаторов достоверно уменьшает продолжительность кровотечения, а также количество теряемой крови, что может быть показано при сравнении аналогичных групп больных.

Vasek (1966) и другие для лечения функциональных кровотечений применяли внутривенное введение 0,25—0,5% раствора новокаина, оказывающего через ангиорецепторы рефлекторное воздействие на гипофизарно-гипоталамическую область.

Для активизации жизненных процессов назначают аутогемотерапию, переливание собственной гемолизированной крови («лаковая кровь»), аллоэ, фибс и другие биостимуляторы. Иногда хороший эффект получают при введении вакуум-крови — лиофилизированной крови беременных с ранними сроками, получаемой при прерывании беременности в виде утильной крови (А. П. Захарова, 1966; Н. А. Зайцев, 1967). Всегда полезно назначать витамины, особенно С, B_1 и др.

Учитывая большую роль микроэлементов в обмене веществ, их влияние на созревание фолликулов, желтого тела, на состояние слизистой оболочки матки, Ю. А. Крупко-Большова, М. Л. Старченко и А. Г. Бадаева (1969) изучили содержание меди, кобальта, железа и цинка у девочек при нормальном менструальном цикле и дисфункциональных маточных кровотечениях. У больных с ювенильными кровотечениями содержание микроэлементов оказалось сниженным. Упомянутые авторы разработали схему комплексной терапии дисфункциональных кровотечений у девочек, в которую включили препараты, содержащие медь, железо, кобальт и цинк в дозировках, допустимых для определенного возраста. Микроэлементы назначали вместе с внутривенным введением глюкозы, хлористого кальция и окситоцина. Одновременно проводили электрофорез с новокаином, адреналином и новоиманином.

Для устранения факторов, вызвавших нарушение функции половых желез, уменьшения вероятности повторения дисфункциональных кровотечений в будущем большое значение имеет общее укрепляющее воздействие на организм женщины в течение длительного времени. К числу таких воздействий можно отнести лечебную физкультуру, гигиеническую гимнастику, достаточный сон, регулярное пребывание на воздухе, нормализацию физической и интеллектуальной нагрузки и т. д. При необходимости принимают меры для нормализации половой жизни, назначают санаторно-курортное лечение и т. д. Все это способствует обеспечению снятия состояния напряжения, восстановлению гомеостаза в организме больной и закреплению достигнутых результатов лечения.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ КАК РЕЗУЛЬТАТ СНИЖЕНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА

На различных этапах выполнения клинической и экспериментальной части исследований, а также в результате изучения многочисленных сообщений отечественных и зарубежных исследователей собраны факты, позволяющие рассматривать дисфункциональные маточные кровотечения как следствие снижения адаптационных возможностей организма, а нормализацию нарушенной деятельности половых желез или полное выключение их функции как результат саморегуляции, восстановления гомеостаза в соответствии с имеющимся адаптационным потенциалом организма.

Известно, что дисфункциональные маточные кровотечения появляются в связи с действием различных вредных факторов на сому, висцеру, нервную систему или психику больных и прекращаются под влиянием разнообразных лечебных мероприятий, направленных не только на «заинтересованные» органы и системы, но и на устранение сопутствующих заболеваний или укрепление организма. Иногда возникшие нарушения нормализуются и самопроизвольно, без каких-либо терапевтических вмешательств.

Известно также, что наличие повреждающих воздействий, которые многими авторами квалифицируются как причины дисфункции яичников, не всегда приводит к маточным кровотечениям.

В настоящей главе мы привели наблюдаемые факты и обосновали практическое использование предлагаемой рабочей гипотезы для объяснения патогенеза дисфункциональных маточных кровотечений, выработки рациональных диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Существование организма возможно только при сохранении им относительного постоянства внутренней среды (гомеостаза), несмотря на непрерывно изменяющиеся жизненные условия (Н. М. Амосов, 1964; Г. Кассиль, 1967; Cannon, 1915, и др.). Вегетативная адаптация, нейро-гуморальная регуляция, различные виды психического поведения, отвлеченной психической деятельности и другие проявления жизненной активности организма можно считать синергически действующими механизмами приспособления, обеспечивающими гомеостаз (К. Лишшак, Э. Эндреци, 1967, и др.).

Функционирование адаптационных механизмов происходит непрерывно на протяжении жизни. Оно связано с определенными энергетическими затратами и неизбежно сопровождается в конечном счете изнашиванием, старением работающих систем и органов, даже при оптимальных условиях существования, что в целом выражается снижением адаптационных возможностей организма (Д. Чеботарев, В. Фролькис, 1967; Л. А. Яценко, 1968, и др.).

Так, пересадив молодым крысам яичники старых, а старым — молодых (после предварительной кастрации реципиентов) Aschheim (1966) установил, что пересаженные яичники функционируют в соответствии с возрастом нового хозяина. Исследователь объяснил это возрастным изнашиванием гипоталамуса в результате обычной его деятельности и подтвердил таким экспериментом. С наступлением зрелости крыс кастрировали, а в возрасте, когда у их сверстников животных контрольной группы, функция половых желез уже прекратилась, пересаживались яичники неполовозрелых и сенильных самок. Эти яичники у реципиентов начинали нормально функционировать. Следовательно, регулирование работы вос-

производительных органов связано с расходованием адаптационных возможностей гипоталамуса (Aschheim, 1966). Изложенная концепция согласуется с данными Chu, Salmon (1962), Preibsch (1962) и др. Изнашивание органа и организма в целом ускоряется в условиях действия неблагоприятных факторов.

При значительной силе или продолжительности действия, помимо специфического для данного раздражителя местного эффекта, возникает ряд общих реакций, носящих однообразный характер, независимо от качественных особенностей повреждающего фактора (М. Г. Дурмишьян, 1960; Selye, 1949 и др.). Комплекс специфических стереотипных ответных реакций на действие раздражителей разнообразной природы, реакций имеющих приспособительное, защитное значение, получил название адаптационного синдрома, состояния напряжения, stress (Selye, 1949). Это состояние можно определить как совокупность экстренных мобилизационных мероприятий, направленных на нейтрализацию повреждающего фактора и ликвидацию последствий его влияния в масштабах целостного организма. Увеличение общего тонуса обеспечивает повышенную готовность к активным действиям и является таким образом целесообразным. Однако состояние напряжения требует увеличенного расходования адаптационных возможностей организма и может приводить к их истощению.

Рациональное распределение энергетических адаптационных возможностей осуществляется центральными и периферическими регуляторными механизмами (Я. Сентаготаи, В. Меш, Б. Халас, 1965, др.). Такое распределение, возмещение и замещение функций, процессы, направленные на «помощь» и «взаимопомощь» между различными частями организма, а также в пределах одной физиологической системы, имеют существенное значение в приспособлении к меняющимся условиям среды, не только в условиях экстремальных воздействий, но и при обычной жизнедеятельности организма. Можно утверждать, что все виды гомеостатического состояния организма поддерживаются на основании самых разнообразных компенсаторных проявлений в виде экстренной «взаимопомощи» (П. Г. Снякин, 1966). Различные органы и ткани способны при необходимости повышать свою функциональную активность во много раз (А. Н. Лук, 1966, и др.).

Особенно ярко видна неравномерность распределения энергетических ресурсов в чрезвычайных условиях. При неуклонном уменьшении адаптационных возможностей функционирование различных отделов организма нарушается и прекращается неодновременно. Постепенно снижается двигательная активность и ограничивается деятельность органов и систем, менее важных для обеспечения выживания. Дольше всего сохраняется сердцебиение и дыхание. Эти функции являются наиболее актуальными для сохранения жизни в любой сложившейся ситуации. Поэтому соответствующие системы снабжаются энергией за счет органов, временное ослабление или выключение деятельности которых не имеет решающего значения для выживания организма. Так, во время полного голодания интенсивность энергетического обмена в мышце сердца почти не изменяется, тогда как в печени и других органах она заметно падает. При этом сердце почти не теряет в весе, а печень уменьшается более чем вдвое (Д. Е. Альперн, 1965, и др.).

Как целесообразную приспособительную реакцию со стороны нервной системы можно рассматривать и выключение сознания при чрезмерной нагрузке на адаптационные механизмы. Снижение или значительное ослабление функции многих органов дает возможность использовать имеющиеся адаптационные ресурсы для функционирования систем, обеспечивающих сохранение жизни и дальнейшее целесообразное перераспределение резервов организма. Такая организация управления жизненными процессами позволяет живому существу наиболее полно использовать имеющиеся в организме возможности для максимального продления жизни.

Половая система является одной из систем, функциональная активность которых при неблагоприятных условиях может быть временно снижена или прекращена без какого-либо ущерба для существования организма.

Чрезвычайные раздражители, вызывающие в организме состояние напряжения, нарушают и функцию половых желез. У экспериментальных животных при этом яичники теряют активность и уменьшаются в размерах, у женщин нарушается менструальный цикл, у мужчин подавляется половое влечение и угнетается сперматогенез (В. М. Гордиенко, 1966; Д. А. Пальчик, К. А. Мещерская, 1967; Е. М. Вихляева, Л. П. Баженова, А. М. Ки-

селева, 1969; Selye 1949, 1960, и др.). Слабые раздражители при длительных воздействиях также способны вызывать состояние напряжения и связанное с ним нарушение функции половых желез.

В качестве хронических раздражителей, вызывающих состояние напряжения, могут быть загрязнение атмосферы, изменения давления или температуры, шум, вибрация и т. д. (В. Парин, Н. Агаджанян, 1969, О. И. Барсукова, 1970; Г. П. Коренева, А. П. Мироненко, И. П. Коренев, В. И. Баранова, А. В. Авруцкая, 1971; Klumbies, 1966; Dubos, 1969, и др.).

Состояние напряжения развивается также и в организме, обреченном на бездеятельность. Отсутствие активности выступает при этом как повреждающий фактор. Неблагоприятно сочетание нагрузки на нервную систему с пониженной мышечной активностью и недостаточным использованием мобилизованных энергетических запасов. Такое сочетание нередко наблюдается в жизни современного человека. Оно способствует, если не принимаются профилактические меры, возникновению гипертензии. артериосклероза, болезней сердца, неврозов и других заболеваний (Х. Клейнзорге, Г. Клюмбиес, 1965; Ю. Лисицын, 1968; Г. Шингаров, У. Кагермазов, 1970; Hrubes, 1966, и др.). Отмечено, что организмы с более возбудимой нервной системой быстрее адаптируются к изменениям условий внешней среды (Benes, Benesova, 1966, и др.).

Нарушения цикла неизменно наблюдаются при хронических раздражениях матки, труб и других отделов гениталий (О. П. Лисогор, 1955, 1958; О. П. Лисогор, В. К. Стобецкая, 1958, 1959; Cuparencu, Cozariu, Rosemberg, Szantai, Grosu, Urai, Bozak, 1966, и др.).

Удаление одного яичника или маточной трубы неблагоприятно влияет на функцию оставшегося яичника и всю эндокринную систему (Ю. М. Павловская, 1957; Е. И. Егорова, 1966; С. М. Липис, 1970, и др.). В оставшемся яичнике вскоре появляются возрастные изменения (Г. И. Горячева, 1967, и др.). Функция яичников снижается и после гистерэктомии (М. А. Капельгородская, 1958; Т. Н. Демина, 1958; Te Linde, Wharton, 1960; Zaczek 1963, и др.).

Исследования Bloch (1957), Flury (1957) и др. показывают, что различные вредные воздействия на генита-

лии вызывают появления в них признаков изнашивания, старения, сопровождающихся снижением функциональной активности повреждаемых органов.

Многочисленными исследованиями установлено, что нарушения функции половых желез подопытных животных неизбежно наступают под влиянием любого повреждающего фактора при определенной силе или продолжительности его воздействия на организм. Так, вдыхание паров бензина нарушает эстральный цикл белых мышей (Е. М. Николаева, 1952; В. Г. Матысяк, 1967, и др.).

К такому же результату приводит действие на животных повышенного содержания кислорода (Т. А. Карцева, 1958), холода, голода, тепла, света, звука, электрического тока и т. д. (О. А. Сердюкова, 1949, 1958; И. А. Эскин, 1958; Hrubes, 1966, и др.).

Нарушение цикла можно вызвать непосредственным хроническим раздражением нервных образований, например, аппликацией на кору больших полушарий подопытных животных целлулоидных пластинок (Л. С. Плахотина, 1958, 1963) и др.

Возникновению патологического состояния всегда предшествует более или менее длительное функциональное напряжение живой материи (И. И. Бенедиктов, 1962, и др.).

Развивающееся состояние напряжения больше сказывается на организме или органах уже ранее ослабленных заболеваниями, вредными воздействиями или имеющих пороки развития. Поэтому, например, воспалительные процессы внутренних гениталий вызывают нарушения деятельности яичников с последующими кровотечениями чаще у больных с недоразвитием половых органов (Р. С. Аманджолова, 1952, 1953; В. Ф. Шахновская, 1960, и др.) и т. д. Клинические наблюдения подтверждают, что любое травмирующее воздействие на организм женщины может вызывать нарушения деятельности яичников с последующим маточным кровотечением.

Нарушение функции половых желез наблюдается при вредных воздействиях на центральную нервную систему, высшие мозговые структуры, непосредственно на комплекс гипофиз — гипоталамус — яичники и другие отделы организма. Причиной нарушений могут быть отрицательные эмоции, возникающие при тяжелых жизненных ситуациях (И. О. Гилула, 1961; Mandy, Farkas,

Scher, Kaiser 1950; Čepelak, Horsky, Presl, 1966, и др.), недостаточное или одностороннее питание, чрезмерное умственное или физическое напряжение, интоксикации, действие шума, вибрации, ионизирующая радиация, заболевание желез внутренней секреции (М. А. Петров — Маслаков, 1952; М. А. Петров — Маслаков, М. А. Климец, 1961; Э. Бетц, 1961; О. Ф. Давидкевич, 1968; О. И. Барсукова, 1970; Schwarz, 1968; Singh, Kavanagh, Rav, 1970, и др.).

К нарушению функции яичников могут приводить заболевания нервной системы, опухоли мозга, черепно-мозговые травмы, посттравматические изменения в головном мозгу, операционные травмы, особенно повторные и т. д. (И. Е. Роткина, 1966; Р. П. Угрюмова,1966, М. А. Москаленко, 1967; Т. Н. Денисенко, 1967; Gustovski, 1962, и др.).

Дисфункции яичников возникают при заболеваниях щитовидной железы (М. Т. Пулатова, 1958; О. Г. Петраш, 1960; Е. М. Хавшанова, 1967; Scott, Mussey, 1964, и др.), крови (Т. Н. Стронгина, 1960; Flähmig, Zittlefield, 1966, и др.), употреблении наркотиков (Putoff, Silvert, 1964, и др.), инфекционных (А. А. Гусева, 1952, и др.) и других острых и хронических заболеваниях.

Нередко причиной дисфункциональных кровотечений являются воспалительные процессы женских половых органов (М. М. Сухинина, 1946; Е. И. Гуревич, 1956; Т. А. Кошевая, 1958; В. Ф. Шахновская, 1960, Н. Е. Логинова, 1971; Bucura, 1930, и др.), червеобразного отростка, желчного пузыря, мозговых оболочек, кожи и подкожной клетчатки и др. (О. А. Сердюкова, 1949, 1958, и др.).

Что касается конкретного проявления нарушений деятельности половых желез, то в эксперименте можно наблюдать увеличение продолжительности или прекращение эстральных циклов подопытных животных, в зависимости от времени и интенсивности повреждающего воздействия (А. П. Гречишкина, Е. М. Карпова, 1966; В. М. Гордиенко, 1966, и др.).

Непосредственная травматизация яичников также тормозит эстральные циклы и увеличивает их продолжительность (Д. А. Пальчик, К. А. Мещерская, В. М. Суглобова, И. Д. Александров, А. Ф. Ефимцева, 1969, и др.).

Анализ наблюдений, изложенных в клинической части настоящей работы, показывает, что нарушения деятельности половых желез при дисфункциональных кровотечениях проявляются гибелью или остановкой в развитии персистенций одной из стадий фолликула или желтого тела.

Можно предположить, что изложенные наблюдения представляют собой проявления общей биологической закономерности: снижение адаптационных возможностей организма, органа или системы клинически выражается угнетением функциональных их проявлений, а при большей интенсивности повреждающего воздействия — полным выпадением функции. Так, действие повреждающих факторов определенной интенсивности может вызвать прерывание беременности или ее перенашивание (Н. Г. Кошелева, 1969, и др.). С. М. Беккер (1970) считает, что удлинение срока беременности связано с большей продолжительностью внутриутробного развития плода, обеспечивающей достижение их зрелости в условиях действия неблагоприятных факторов.

Осложнения в родах, влекущие за собой гипоксию мозга, вызывают повреждения центральной нервной системы, одним из проявлений которых, если плод не гибнет интра- или постнатально, является замедление развития гениталий и более позднее половое созревание (Н. С. Бакшеев, М. А. Москаленко, 1969) и т. д.

Поражение эндометрия специфическими и неспецифическими воспалительными процессами нередко приводит к угнетению роста функционального его слоя (Л. Г. Вишневская, Т. Г. Богуш, 1968; К. Н. Колчевская, В. И. Брауде, 1969; Н. Е. Логинова, 1971; Bratonozic, 1967, и др.).

В соответствии с изложенными представлениями о патогенезе нарушений функции половых желез при дисфункциональных маточных кровотечениях можно считать, что ликвидация возникших нарушений зависит от возможностей половой системы и организма в целом поддерживать гомеостаз. Применяемые терапевтические мероприятия должны способствовать этому процессу и по возможности не вызывать при этом дополнительной нагрузки на приспособительные механизмы, восстанавливающие нарушенное равновесие.

Изучая эстрогенообразовательную функцию яичника

при различных вредных воздействиях на организм экспериментальных животных, В. И. Елкин (1967) выявил угнетение этой функции. Автор высказал предположение, что снижение функции половых желез связано с расходованием стероидов, идущих при обычных условиях на выработку эстрогенов, для увеличенного образования гормонов коры надпочечников, потребность в которых при неблагоприятных условиях в процессе развития адаптационных реакций резко возрастает (В. Б. Вотякова, 1958; И. А. Эскин, 1958; Selye, 1949, 1958, и др.).

Исходя из приведенных соображений, можно предполагать, что при нарушении функции половых желез введение эстрогенов извне должно способствовать снижению напряжения в половой системе и давать положительный лечебный эффект. При этом естественно возникает вопрос об оптимальных количествах назначаемых гормональных препаратов.

Из многочисленных исследований нейро-гуморальной регуляции полового цикла известно, что каждый гормональный эффект сопровождается развитием противоэффекта в регуляторных системах. Известно также, что малые дозы гормонов стимулируют, а большие — угнетают функцию вышестоящих регуляторных механизмов. Абсолютные же величины доз, оказывающих один и тот же эффект, меняются в зависимости от функционального состояния регулирующих центров. (В. М. Дильман, 1968; Hoffmann, 1959; Sas, 1959).

Дозы, обычно применяемые при циклической гормонотерапии и вызывающие необходимые преобразования эндометрия, оказывают одновременно и воздействие на регуляторные механизмы. Этот последний эффект не выявляется методами исследования, имеющимися в распоряжении врача, и поэтому количественно не может быть учтен. А как показывают эксперименты Е. И. Кватера (1961) воздействие на регуляторные механизмы при гормональной терапии настолько интенсивно, что оно может изменить менструальный ритм и закрепить вызванные изменения.

Насильственная перестройка цикла, как и реализация любой приспособительной реакции, связана с дополнительной нагрузкой на адаптационные механизмы и сама по себе способна вызывать повышение напряжения в заинтересованных системах и в организме в целом. Воз-

можно, это и является основанием для отрицательного отношения к циклической гормональной терапии некоторых авторов (Lax, 1966, и др.).

Учитывая изложенное, а также зная о положительных результатах применения (Я. Х. Скуя, Н. З. Строкова, 1939) для лечения дисфункциональных кровотечений мочи беременных, в дозах, содержащих 80—100 ед. эстрогенов, мы решили в эксперименте изучить эффективность малых доз эстрогенов для сокращения сроков нарушения функции половых желез у подопытных животных. При этом мы исходили из того, что малые дозы эстрогенов, недостаточные для вызывания течки, вместе с эндогенно образующимися гормонами должны способствовать снижению напряжения в половой системе и более быстрому восстановлению цикла, не оказывая заметного угнетающего влияния на регуляторные механизмы.

Одновременно мы решили изучить терапевтический эффект от применения при нарушениях цикла веществ транквиллизирующего действия, ожидая, что действия этих препаратов, снижая напряжение, также будет способствовать нормализации нарушенной функции половых желез.

Эксперимент проведен на самках белых крыс, у которых, как и у других грызунов, половые циклы имеют место в виде эстральных. Хотя эстральные циклы и не идентичны менструальным, но их можно считать моделью половых циклов высших млекопитающих, так как и те и другие выполняют одинаковую функцию, обеспечивая периодическое наступление возможности оплодотворения самки. Регулирование половых циклов осуществляется идентичными механизмами.

В качестве повреждающего агента, вызывающего состояние напряжения и нарушение эстрального цикла, был использован ожог кожи подопытного животного. Такое вредное воздействие было выбрано из соображений удобства дозирования наносимой животному травмы. Ожогу подвергалась кожа области правого бедра после снятия с нее шерсти.

Определение дозы повреждающего воздействия, вызывающей нарушение эстрального цикла, проведено на 17 молодых половозрелых самках белых крыс. Перед началом эксперимента у всех животных были изучены

эстральные циклы, путем исследования влагалищных мазков на протяжении трех недель. Длительность эстральных циклов у животных до начала опыта колебалась от 3 до 5 дней. Ожоги наносились дозированно, в условных единицах.

За одну условную единицу принимался ожог, вызываемый электрическим паяльником, мощностью в 90 *вт* и который прикладывался к коже в течение 3 секунд. При этом использовался специальный наконечник с плоским концом, рабочая поверхность которого имела площадь 1 *см*^{2}. Паяльник предварительно разогревался до температуры, при которой прикосновение наконечника к сухому бумажному листу вызывало обугливание бумаги в течение 3 секунд (время, в течение которого наносился ожог животному).

Оказалось, что нарушения эстрального цикла у всех травмированных животных наступает при размере ожога кожи в 3 условные единицы. Ожог в 2 условные единицы давал нарушение цикла у части животных, при ожоге в 1 условную единицу нарушение цикла не наблюдалось. Нарушение цикла выражалось в увеличении продолжительности течек и укорочении межтечковых периодов у большинства животных. Самопроизвольная нормализация циклов после нарушения ожоговой травмой наступала в течении двух недель. За длительность периода нарушения цикла принималось время от момента нанесения травмы до ближайшей однодневной течки, после которой следовал нормальный для данного животного межтечковый период.

Дальнейшие исследования были проведены с целью выяснения возможностей сокращения сроков нормализации нарушенного цикла под влиянием малых доз эстрогенов и транквиллизаторов. Эксперимент проводился на тщательно отобранных по весу самках белых крыс одинакового возраста. После трехнедельного изучения циклов по влагалищным мазкам крысы распределены на 5 групп, каждая из которых состояла из 12 животных, за исключением 4-й группы, в которой было 11 животных.

У большинства крыс продолжительность цикла составляла 4 дня, только у некоторых — 3—5 дней. Перед началом опыта группы комплектовались так, чтобы каждая из них содержала по возможности равное число

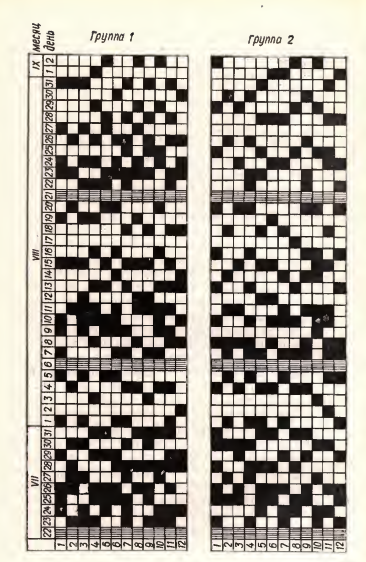
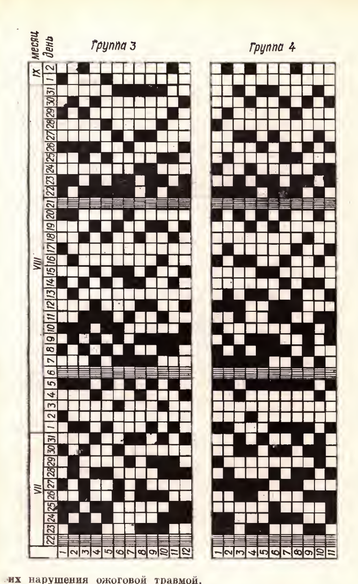


Рис. 32. Время нормализации эстральных циклов после
Дни нанесения травмы заштрихованы. Черные квадраты обозначают
Лечение малыми дозами фолликулина. *Группа 3.* Лечение пипольфеном.
польфеном (подопытные животные — самки белых крыс).



их нарушения ожоговой травмой.

дни течки. *Группа I.* Животные, не получавшие лечения. *Группа 2.*
Группа 4. Лечение малыми дозами фолликулина в сочетании с пи-

крыс с циклами одинаковой продолжительности. Пятая группа оставлена как контрольная, животные этой группы не подвергались никаким вредным воздействиям. Они содержались с подопытными в одинаковых условиях.

Животным первой, второй, третьей и четвертой групп были нанесены ожоговые травмы кожи бедра, вызвавшие нарушения эстральных циклов. Травмированные животные первой группы не подвергались никакому лечению. На них изучались сроки самопроизвольной нормализации циклов. Животные второй группы получали по 1,5 МЕ фолликулина, животные третьей группы — по 2 *мг* пипольфена, животные четвертой группы — по 1,5 МЕ фолликулина и 2 *мг* пипольфена. Указанные лекарственные вещества вводились парентерально (под кожу), ежедневно до нормализации цикла. Нарушение цикла с последующим лечением было произведено трехкратно на каждой группе животных. Результаты опытов приводятся на рис. 32 и в табл. 10,11, 12, 13.

Таблица 10. Сроки самопроизвольной нормализации эстрального цикла у животных первой группы (животные, не подвергавшиеся лечению) после трехкратного нарушения ожоговой травмой

№	Количество дней, прошедших до нормализации цикла после каждого нарушения			Всего дней	Отклонение от средней (дни)	Квадраты отклонений
1	10	9	6	25	1	1
2	8	9	5	22	2	4
3	10	9	6	25	1	1
4	9	7	5	21	3	9
5	9	9	7	25	1	1
6	10	10	9	27	3	9
7	10	9	7	26	2	4
8	9	9	8	26	2	4
9	9	6	7	22	2	4
10	9	10	4	23	1	1
11	10	9	7	26	2	4
12	7	8	5	20	4	16

Среднее арифметическое из дней нарушений цикла — 24(M_1)
Среднее квадратическое отклонение $\pm$ 2,29 (C_1)
Средняя ошибка $\pm$ 0,7 (0,675), (m_1).

Таблица 11. Сроки нормализации эстрального цикла у второй группы животных (животные, леченные малыми дозами фолликулина) после его нарушения ожоговой травмой

№	Количество дней, прошедших до нормализации цикла после каждого нарушения			Всего дней	Отклонение от средней (дни)	Квадраты отклонений
1	9	10	4	23	1,1	1,21
2	10	8	5	23	1,1	1,21
3	8	9	3	20	1,9	3,61
4	10	10	5	25	3,1	9,61
5	10	6	4	20	1,9	3,61
6	9	9	3	21	0,9	0,81
7	10	8	3	21	0,9	0,81
8	9	7	4	20	1,9	3,61
9	9	10	5	24	2,1	4,41
10	8	10	4	22	0,1	0,01
11	8	9	4	21	0,9	0,81
12	10	10	3	23	1,1	1,21

Среднее арифметическое из дней нарушения цикла — 21,9 (M_2)
Среднее квадратическое отклонение $\pm$ 1,676 (C_2)
Средняя ошибка $\pm$ 0,5 (m_2)

Таблица 12. Сроки нормализации эстрального цикла у третьей группы (животные, леченные пипольфеном) животных после его нарушения ожоговой травмой

№	Количество дней, прошедших до нормализации цикла после каждого нарушения			Всего дней	Отклонение от средней (дни)	Квадраты отклонений
1	5	8	2	15	7	49
2	10	10	5	25	3	9
3	10	10	8	26	4	16
4	9	9	5	23	1	1
5	6	8	7	21	1	1
6	8	9	2	19	3	9
7	9	9	5	23	1	1
8	5	8	6	19	3	9
9	10	9	6	25	3	9
10	9	10	4	23	1	1
11	10	8	4	22	0	0
12	9	9	5	23	1	1

Среднее арифметическое из дней нарушений цикла — 22,0 (M_3)
Среднее квадратическое отклонение $\pm$ 3,106 (C_3)
Средняя ошибка $\pm$ 0,89 (m_3)

Таблица 13. Сроки нормализации эстрального цикла у четвертой группы животных (животные, леченные фолликулином иipольфеном) после его нарушения ожоговой травмой

№	Количество дней, прошедших до нормализации цикла после каждого нарушения			Всего дней	Отклонение от средней	Квадраты отклонений
1	10	6	3	19	1,1	1,21
2	6	7	4	17	3,1	9,61
3	9	6	2	17	3,1	9,61
4	5	7	3	15	5,1	26,01
5	9	9	5	23	2,9	8,41
6	10	10	2	22	1,9	3,61
7	10	10	5	25	4,9	24,01
8	10	7	4	21	0,9	0,81
9	10	4	5	19	1,1	1,21
10	9	10	6	25	4,9	24,01
11	6	7	5	18	2,1	4,41

Среднее арифметическое из дней нарушения цикла — 20,09 (M_4)
Среднее квадратическое отклонение ± 3,36 (C_4)
Средняя ошибка ± 1,09 (m_4)

На рисунках заштрихованы дни нанесения травмы. Дни течки обозначены черными квадратами. Продолжительность нарушения цикла после каждого ожога определялась от момента травмы до первого дня течки, после которой следовал нормальный для данного животного межтечковый период.

Сравнение продолжительности нарушения цикла у группы животных, у которых нормализация цикла происходила без лечения (1 группа) и группа животных, которым после нанесения травмы проводилось введение фолликулина по 1,5 ед. в день до нормализации цикла (2 группа) показывает, что восстановление цикла у животных, леченных фолликулином, происходило в более короткие сроки:

$$M_1 = 24 \qquad m_1 \pm 0{,}7 \qquad t = 2{,}430,$$
$$M_2 = 21{,}9 \qquad m_2 \pm 0{,}5$$

что соответствует $P < 0{,}05$, то есть укорочение продолжительности времени нарушения цикла при лечении малыми дозами фолликулина по сравнению с нелеченной группой математически достоверно.

Сравнение продолжительности нарушения цикла у нелеченных животных второй группы и животных, леченных пипольфеном (по 2 *мг* в день до нормализации цикла) показывает, что укорочение сроков восстановления цикла при лечении одним пипольфеном недостоверно, несмотря на несколько более низкий средний показатель:

$$M_1 = 24{,}0 \quad m_1 \pm 0{,}7 \qquad M_3 = 22{,}0 \quad m_3 \pm 0{,}89 \qquad t = 1{,}768,$$

при этом $P > 0{,}05$, что говорит о математической недостаточности разницы средних показателей. Сравнение продолжительности сроков нарушения цикла после ожоговой травмы у животных первой группы (нелеченных) и животных, получавших после каждого нарушения по 1,5 ед. фолликулина и 2 *мг* пипольфена ежедневно до нормализации цикла, показывает, что у леченных животных (четвертая группа) восстановление эстрального цикла происходило в более короткое время:

$$M_1 = 24{,}0 \quad m_1 \pm 0{,}7 \qquad M_4 = 20{,}09 \quad m_4 \pm 1{,}2 \qquad \text{откуда} \quad t = 2{,}998; \quad P < 0{,}02,$$

что говорит о математической достоверности укорочения сроков восстановления цикла у леченных животных.

Полученные результаты эксперимента, по нашему мнению, можно считать подтверждением целесообразности применения малых доз эстрогенов для лечения дисфункциональных кровотечений.

В связи с тем, что степень нарушения функции яичников у каждой больной в соответствии с индивидуальными ее особенностями не одинакова, а фактическая необходимость в эстрогенной «дотации» количественно не может быть определена, мы подбирали каждой больной необходимую ей дозу опытным путем.

Назначение пипольфена в эксперименте не дало достоверного укорочения сроков нормализации эстральных циклов у подопытных животных. Однако применение транквиллизаторов (пипольфена, триоксазина, этаперазина, метразина, трифтазина, хлоропромазина, андаксина и др.) при лечении дисфункциональных маточных кровотечений, а также других соматических больных, да-

вало хорошие результаты (Т. М. Дондукова, 1967; Fromhagen, 1963; Klose, Cseffalvay, 1965; Stanzl, 1966, и др.).

По-видимому, это объясняется более значительной ролью коры головного мозга в возникновении нарушений функции половых желез у женщин, у которых эмоциональные нарушения иногда становятся ведущими в патогенезе заболевания, а их устранение или ослабление дает ясно выраженный положительный терапевтический эффект.

Нами в эксперименте изучены также изменения гонадотропной активности гипофиза под влиянием состояния напряжения.

Гонадотропная активность гипофиза оценивалась на основании изменения (увеличения) веса полового аппарата инфантильной мышки после воздействия гормонов, содержащихся в гипофизе.

Для этого удаленный гипофиз подопытного животного высушивался в ацетоне, из него готовилась взвесь, которая вводилась инфантильной мышке за 8 подкожных инъекций в течение 96 часов.

Ниже приводим результаты эксперимента. В табл. 14 дан вес животного и его полового аппарата (инфантильных мышек контрольной группы, ровесниц тех, на которых в дальнейшем производилось тестирование гонадотропной активности гипофиза подопытных животных). В табл. 15 приведены аналогичные данные об инфантильных мышках, которым вводилась взвесь из измельченной ткани гипофизов интактных самок крыс, не подвергавшихся действию каких-либо вредных факторов, вызывающих напряжение.

Как видно из сравнения этих таблиц, вес полового аппарата инфантильных мышек под влиянием гонадотропных гормонов, содержащихся в гипофизе здоровых крыс увеличился приблизительно вдвое при тех же средне-арифметических показателях веса тела инфантильной мышки.

Средний вес тела инфантильной мышки — 6,2 *г*, средний вес полового аппарата — 10,8 *мг* (M_5), среднее квадратическое отклонение $\pm$ 1,25 (C_5), средняя ошибка = 0,33 (m_5); после введения взвеси гипофиза: средний вес тела мышки 6,2 *г*, средний вес полового аппарата 23,2 *мг* (M_6), среднее квадратическое отклонение $\pm$ 2,76 (C_6), средняя ошибка = 0,79 (m_6).

Таблица 14. Вес инфантильных мышек и их полового аппарата (контрольная группа)

№	Вес инфантильной мышки в день автопсии, *г*	Вес полового аппарата, *мг*	Отклонение от средней	Квадраты отклонений	Примечание
1	5,5	9,5	1,3	1,69	
2	6,8	12,3	1,5	2,25	Средний вес мышки 6,2 *г*
3	6,3	10,2	0,6	0,36	
4	6,5	11,5	0,7	0,49	
5	7,1	13,1	2,3	2,29	$M_5 = 10{,}8$ *мг*
6	5,9	10,2	0,6	0,36	
7	5,8	10,0	0,8	0,64	$C_5 \pm 1{,}125$
8	5,7	9,0	0,9	0,81	
9	6,9	12,5	1,7	2,89	$m_5 \pm 0{,}33$
10	6,3	10,0	0,8	0,64	
11	6,1	10,2	0,6	0,36	
12	6,0	10,1	0,7	0,49	

Таблица 15. Вес инфантильных мышек и их полового аппарата после инъекции им суспензии гипофизов здоровых крыс-самок, не подвергавшихся никаким повреждающим воздействиям

№	Вес инфантильной мышки в день автопсии, *г*	Вес полового аппарата, *мг*	Отклонение от средней	Квадраты отклонений	Примечание
1	6,6	20,9	2,2	4,84	
2	5,5	22,4	0,7	0,49	
3	7,0	27,1	4,0	16,00	Средний вес мышки 6,2 *г*
4	5,7	19,4	3,7	13,69	
5	6,4	24,9	1,8	3,24	
6	5,8	20,7	2,4	5,76	
7	6,0	22,4	0,7	0,49	$M_6 = 23{,}2$ *мг*
8	6,9	24,2	1,1	1,21	
9	5,6	29,0	5,9	34,81	
10	6,3	22,2	0,9	0,81	$C_6 \pm 2{,}76$
11	6,1	22,4	0,7	0,49	
12	6,8	22,0	1,1	1,21	$m_6 \pm 0{,}79$

В табл. 16 приведены данные об увеличении веса полового аппарата инфантильных мышек после инъекции им взвеси из ткани гипофиза крыс-самок в состоянии напряжения, вызванного иммобилизацией — привязыванием их в течение 24 часа за все 4 конечности. В течение

всего времени иммобилизации крыса не получала пищи. До привязывания животные никаким вредным воздействиям не подвергались.

Таблица 16. Вес инфантильных мышек и их половых аппаратов после введения им гипофизов самок крыс в состоянии напряжения, ранее не подвергавшихся никаким вредным воздействиям

№	Вес инфантильной мышки в день автопсии, *г*	Вес полового аппарата, *мг*	Отклонение от средней	Квадраты отклонений	Примечание
1	6,8	44,2	0,7	0,49	
2	6,5	40,8	2,7	7,29	
3	5,7	43,6	0,1	0,01	
4	5,6	43,8	0,3	0,09	Средний вес
5	6,0	42,5	1,7	2,89	мышки 6,2 *г*
6	6,3	45,1	1,6	2,56	
7	5,5	43,9	0,4	0,16	
8	6,9	41,5	2,0	4,00	
9	6,1	43,6	0,1	0,01	
10	6,5	44,1	0,6	0,36	$M_7 = 43,5$
11	6,3	43,6	0,1	0,01	$C_7 \pm 1,29$
12	6,2	42,9	0,6	0,36	$m_7 \pm 0,34$

Сравнение данных табл. 15 и табл. 16 показывает, что под влиянием состояния напряжения гонадотропная активность гипофиза существенно возрастает, что выразилось в значительно большем увеличении среднего веса полового аппарата инфантильных мышек, которым вводилась суспензия гипофизов крыс в состоянии напряжения.

В табл. 17 приведены данные о степени увеличения полового аппарата инфантильных мышек под влиянием гонадотропных гормонов самок-крыс, подвергавшихся трехкратной ожоговой травме кожи бедра, дозой в 3 условные единицы, а после нормализации цикла — иммобилизированных мышек для вызывания состояния напряжения привязыванием на сутки.

Сравнение данных табл. 17 и табл. 15 показывает, что инъекции ткани гипофиза крыс в состоянии напряжения вызвали существенное увеличение полового аппарата инфантильных мышек, как и введение ткани гипофиза животных предыдущей группы.

Таблица 17. Вес инфантильных мышек и их половых аппаратов после введения им гипофизов крыс в состоянии напряжения, ранее подвергавшихся трехкратной ожоговой травме кожи бедра

№	Вес инфантильной мышки в день автопсии, г	Вес полового аппарата, мг	Отклонение от средней	Квадраты отклонений	Примечание
1	6,0	35,1	5,7	32,49	
2	6,3	42,9	2,1	4,41	Средний вес мышки 6,2 г
3	6,9	36,9	3,9	15,21	
4	5,5	38,9	1,9	3,61	
5	6,0	41,2	0,4	0,16	$M_8 = 40{,}8$
6	5,7	42,0	2,0	4,00	
7	6,5	42,0	1,2	1,44	$C_8 \pm 2{,}52$
8	6,2	41,9	1,1	1,21	
9	6,5	42,0	1,2	1,44	$m_8 \pm 0{,}72$
10	6,3	41,1	0,3	0,09	
11	6,0	41,8	1,0	1,0	
12	6,6	43,0	2,2	4,84	

Если сравнить степень увеличения полового аппарата у инфантильных мышек обеих последних групп, получавших инъекции гипофизов крыс в состоянии напряжения, вызванного иммобилизацией в течение суток, то можно видеть, что увеличение веса полового аппарата инфантильных мышек в табл. 16, больше, чем приведенное в табл. 17.

Так при $M_7 \pm 43{,}5$ $\quad M_8 = 40{,}8$

$m_7 \pm 0{,}34$ $\quad m_8 \pm 0{,}72$

$t = 3{,}375$ $\quad P < 0{,}01$,

то есть более значительное увеличение полового аппарата инфантильных мышек, представленное в табл. 16 по сравнению с табл. 17 статически достоверно.

Полученные данные свидетельствуют о существенном увеличении гонадотропной активности гипофиза под влиянием состояния напряжения, а также о том, что если животное уже подвергалось тяжелым повреждающим воздействиям, то гонадотропная активность его гипофиза под влиянием состояния напряжения возрастает в меньшей мере. У трех последних групп подопытных животных нами определено также количество 17-кетостероидов в суточной моче.

Полученные данные представлены в табл. 18,19, 20.

Таблица 18. Количество 17-кетостероидов, выделенных здоровыми самками белых крыс в течение суток (определение производилось у каждых двух животных совместно)

№	Количество мочи, *мл*	Количество 17-кетостероидов, *мг*	Отклонение от средней	Квадраты отклонений
1 2	14,3	0,8	0,1	0,01
3 4	16,5	0,9	0,2	0,04
5 6	14.8	0,6	0,1	0,01
7 8	16,0	0,7	0,0	0,00
9 10	16,2	0,6	0,1	0,01
11 12	16,5	0,6	0,1	0,01

$M_9 = 0{,}7$ $C_9 \pm 0{,}12$ $m_9 = 0{,}05$

Таблица 19. Количество 17-кетостероидов, выделенных в течение суток самками белых крыс в состоянии напряжения (иммобилизация животного привязыванием за конечности) (определение производилось у каждых двух животных совместно)

№	Количество мочи, *мл*	Количество 17-кетостероидов, *мг*	Отклонение от средней	Квадраты отклонений
1 2	16,8	0,9	0,1	0,01
3 4	16,6	1,2	0,2	0,04
5 6	17,0	0,9	0,1	0,01
7 8	17,8	1,3	0,3	0,09
9 10	16,9	1,0	0,0	0,00
11 12	18,0	0,9	0,1	0,01

$M_{10} = 1{,}0$ $C_{10} \pm 0{,}18$ $m_{10} \pm 0{,}07$

Таблица 20. Количество 17-кетостероидов, выделенных в течение суток самками белых крыс в состоянии напряжения, вызванного иммобилизацией животных, привязыванием за конечности[1]

№	Количество мочи, *мл*	Количество 17-кетостероидов, *мг*	Отклонение от средней	Квадраты отклонений
1 2	16,7	1,0	0,02	0,0004
3 4	17,9	1,2	0,22	0,05
5 6	18,0	0,8	0,18	0,16
7 8	16,1	0,8	0,18	0,16
9 10	16,3	1,2	0,22	0,05
11 12	18,2	0,9	0,08	0,0064

$M_{11} = 0{,}98$ $C_{11} \pm 0{,}24$ $m_{11} \pm 13$

[1] Животные предварительно подвергались трехкратной ожоговой травме. Определение 17-кетостероидов производилось у каждых двух животных.

Сравнение данных табл. 18, 19, 20 показывает существенное увеличение выделяемых с мочой 17-кетостероидов под влиянием вызванного иммобилизацией состояния напряжения. Разница между количеством выделяемых 17-кетостероидов группой животных, впервые подвергающихся тяжелому повреждающему воздействию, и группой животных, ранее перенесших трехкратную ожоговую травму, оказалась статистически недостоверной ($t = 0{,}917$, $p < 0{,}4$), что свидетельствует об отсутствии снижения функции надпочечников у животных, подвергавшихся повторной травматизации при выбранной нами дозе повреждающего воздействия.

Полученные данные не позволяют, конечно, отрицать возможность ослабления функциональной активности надпочечников вследствие ее истощения при действии более интенсивных повреждающих факторов, о чем свидетельствуют результаты некоторых эксперименталь-

ных и клинических наблюдений, приведенных в литературе.

В соответствии с изложенной в настоящей главе концепцией, нарушение функции половых желез, сопровождающееся дисфункциональным маточным кровотечением, вызывается уменьшением общего адаптационного потенциала организма или преимущественно его половой системы.

Снижение адаптационных возможностей может быть следствием действия на организм интенсивных повреждающих агентов, заболеваний различных органов и систем или более или менее продолжительного воздействия малозаметных факторов внешней или внутренней среды, бытовых или производственных вредностей, постепенно истощающих адаптационные возможности организма и значение которых в возникновении дисфункции яичников может недооцениваться не только больной женщиной, но и лечащим ее врачом. Снижение адаптационных возможностей может наступать и локально в пределах половой системы в результате ее заболеваний, без существенного снижения общего адаптационного потенциала в масштабах организма.

Выявление и, по возможности, устранение всех таких причин, снижающих приспособительные возможности организма, имеет большое значение для остановки имеющегося кровотечения и нормализации возникших функциональных нарушений и их предупреждения в будущем. Для снижения напряжения следует использовать все возможные средства, действующие в этом направлении.

Так, уже госпитализация больной может оказать значительное релаксационное действие. Одновременно показана релаксационная терапия словом, транквиллизаторами, седативными или гипнотическими веществами и другими методами лечебного воздействия, которые снижают состояние напряжения. Для прекращения имеющегося кровотечения на первый план выступают терапевтические мероприятия, направленные прежде всего на половую систему и регулирующие ее механизмы.

Удаление функционального слоя эндометрия для прекращения дисфункционального маточного кровотечения является терапевтическим мероприятием первостепенной важности. Как показывает анализ результа-

тов лечения, его применение оправдано у большинства больных то ли в виде «гормонального кюретажа», то есть искусственного образования гормонального перепада с последующим самостоятельным отторжением функционального слоя эндометрия, или бережного механического удаления функционального слоя выскабливанием полости матки или вакуум-аспирацией эндометрия.

Само маточное кровотечение, как и любое кровотечение и развивающаяся вслед за ним анемия, являются факторами существенно усугубляющими состояние напряжения организма больной. Поэтому все меры, направленные на остановку или ослабление кровотечения, снижая напряжение, способствуют и нормализации функции половых желез благодаря сохранению адаптационных возможностей организма.

Что касается различных физиотерапевтических методов лечения (электростимуляция шейки матки, назальный электрофорез, воздействие на область гипофиза, молочные железы, нервные узлы и т. д.), то их можно рассматривать как средства, способствующие осуществлению саморегуляции и нормализации имеющихся нарушений в условиях восстановления адаптационного потенциала половой системы и всего организма.

Если при обследовании больной со стороны других органов и систем не выявляются состояния, требующие лечения, то проводится углубленное изучение условий работы и быта больной с целью изыскания возможных источников напряжения и их устранения.

Особого внимания заслуживают распорядок дня, регулирование физической и интеллектуальной нагрузки, обеспечение нормального ночного сна достаточной продолжительности. Врач может помочь советом и в регулировании семейных отношений, иногда являющихся источником напряжения.

Весьма полезно назначение регулярных прогулок на свежем воздухе, длительностью не менее часа ежедневно, особенно для жительниц города.

Выздоровление и предупреждение рецидивов заболевания зависит от нормализации образа жизни больной не в меньшей мере, чем от применения лекарств и различных врачебных манипуляций.

КИБЕРНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТРОРРАГИЙ

По определению А. Н. Колмогорова, кибернетика занимается изучением систем любой природы, способных воспринимать, хранить, перерабатывать информацию и использовать ее для управления и регулирования. Система «больной — врач» является именно такой (В. В. Парин и Р. М. Баевский, 1966, и др.), и нормальное функционирование ее обеспечивается происходящими в ней информационными процессами: сбором, фиксированием, хранением, переработкой информации и обменом ею между врачом и больным. Под кибернетическим подходом врача к этой информационной деятельности мы понимаем точную, количественную оценку процессов, явлений, результатов наблюдений и исследований в противовес приблизительной, качественной, выявление и сопоставление диагностической ценности наблюдений и исследований, отбор необходимого объема их для экономной и надежной диагностики, упорядочение фиксирования и хранения информации о больном, возникающей в процессе обследования, клинического наблюдения и лечения, автоматизацию логической обработки диагностической информации в процессе диагностирования.

Первые сообщения об успешном использовании кибернетических методов в медицине и, в частности в диагностике, появились около 10 лет назад. С тех пор кибернетика завоевывает все большее признание среди медиков, растет круг используемых методов. В частности, в последние годы стали применять немашинную вычислительную диагностику, разрабатывающую такие методы и диагностические алгоритмы, которые не предполагают использования электронных вычислительных машин (ЭВМ) и специальной математической подготовки практического врача (Е. В. Гублер, 1963, 1964; А. А. Генкин, 1964; В. С. Генес, 1967, и др.). Однако проникновению кибернетических методов в медицину, особенно клиническую, мешает своеобразный «психологический барьер», боязнь подмены врача машиной, специфических клинических методов кибернетическими и т. п. Конечно, клиническое мышление — творческий процесс. Постижение и алгоритмизация отдельных его элементов — дело сложное, но, как показывает опыт, возможное.

Если математика помогает этому и способствует совершенствованию диагностического процесса, то нельзя говорить об обесценивании ею творческого труда врача. Математика помогает врачу в неясных ситуациях точнее оценивать комплекс обнаруженных симптомов, надежнее распознавать патологию, временами избавить больного от необходимости проведения трудных дополнительных исследований и своевременно выбрать верный курс лечения. А поскольку кибернетические методы во всех отраслях медицины, где они уже нашли применение, играют не самодавлеющую, а вспомогательную роль и применяются под контролем клинических, то речь может идти только о повышении требований к уровню и точности клинического мышления врача, а не о подмене врача машиной.

Несомненно, самым сильным доводом в пользу вычислительной диагностики являются успехи в распознавании многих заболеваний: пороков сердца, хронических заболеваний желудка, язвенной болезни, желтух различного происхождения, заболеваний щитовидной железы, острых заболеваний органов брюшной полости и других (Е. А. Шкабара, 1961; Е. В. Гублер, Ю. З. Полонский, 1963, 1964; Н. М. Амосов, А. А. Генкин, 1964; В. С. Генес, 1967, и др.).

К сожалению, в гинекологии кибернетические методы не нашли пока достаточно широкого применения, и это можно объяснить, помимо упомянутых выше субъективных, некоторыми объективными причинами: нечеткостью и неспецифичностью ряда симптомов гинекологических заболеваний, невозможностью повседневного использования отдельных достаточно распространенных и в других отраслях медицины современных диагностических исследований, аморфностью и плохой разделимостью некоторых нозологических форм и т. д. В настоящей главе рассказывается о нашем опыте использования кибернетических методов в гинекологии. План изложения таков.

1. Ставится и решается модельная задача распознания образа, играющая эвристическую роль при постановке и расчленении диагностической задачи.

2. Рассказывается о специально разработанной истории болезни гинекологической больной, позволяющей накапливать клинический опыт в форме, допускающей

последующую обработку точными методами, а также внести элементы научной организации в труд врача по сбору и фиксированию диагностической информации о гинекологической больной.

3. Предлагается немашинный метод дифференциального диагностирования с помощью комплекса непатогномоничных симптомов, доступный практическому врачу.

4. Для каждого этапа дифференциального диагностирования маточных кровотечений выделяются наиболее ценные диагностические симптомы или их комплексы.

5. Представляется не требующий средств вычислительной техники алгоритм дифференциальной диагностики метроррагий.

Учитывая слабое проникновение кибернетических методов в гинекологию, мы будем стремиться вести изложение так, чтобы оно было доступно врачу без специальной подготовки.

МОДЕЛЬНАЯ ЗАДАЧА

Изложение полученных результатов начинается с модельной задачи распознавания образа, постановка и решение которой должны помочь в уяснении смысла и результатов нашего опыта. О пользе этой модели говорит, в частности, накопленный нами опыт популяризации кибернетических методов среди практических врачей.

Берется некоторое определенное количество заданным способом изображенных рисунков, например, четыре цифры 3, 5, 6 и 8 (рис. 33 *а*, *б*, *в*, *г*).

Далее рассматривается некоторая картинка, о рисунке на которой известно лишь то, что он должен быть одной из перечисленных цифр, кроме того, рисунок этой цифры в целом недоступен, а доступны лишь некоторые его части. Будем считать, к примеру, что площадь узнаваемого рисунка разбита на 12 квадратов (см. рис. 33*д*), и заштрихованные квадраты с номерами 2, 5, 8, 11 недоступны. Ставится задача: указать такую последовательность изучения частей рисунка на доступных квадратах, которая привела бы к узнаванию заданной картинки.

Рассмотрим, что может дать исследование одиночных доступных квадратов. Каждый из квадратов спо-

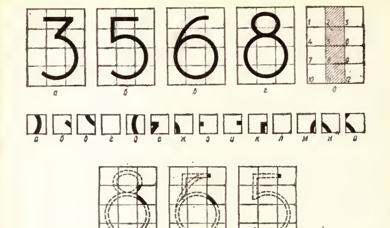


Рис. 33, 34, 35. Модельная задача распознавания образа.

собен нести на себе определенное количество рисунков. Так, на квадрате 9 всегда находится рис. 34*а*, какой бы из допустимых цифр не был узнаваемый рисунок. Исследование квадрата 10 может привести уже к одному из двух исходов: к рис. 34*б*, если узнаваемая картинка есть 3 или 5 к рис. 34*в*, если эта картинка есть 6 или 8. Такие же два исхода: рис. 34*г* для цифр 3 и 5 рис. 34*д* для цифр 6 и 8 может дать исследование квадрата 7. Квадрат 3 может нести рисунки 34*е*, 34*ж* или 34*з* соответственно в случаях, когда узнаваемая картинка есть 3, 8 или одна из цифр 5, 6. Наконец, исследование квадрата 1 имеет один из четырех исходов: рис. 34*и* для цифры 3, 34*к* для цифры 5, 34*л* для цифры 6 и 34*м* для цифры 8. В соответствии с этим рисунки на квадратах имеют неодинаковую различительную способность. Так, рис. 34*а* на квадрате 9 вообще лишен распознавательной способности — его получение ничего не дает для решения задачи. Ясно, что исследование этого квадрата при заданном множестве допустимых цифр просто бессмысленно. Таким же является и квадрат 12. Иначе обстоит дело с исследованием квадрата 6. Получение рис. 34*н* позволяет сузить множество допустимых ответов, а именно исключить цифру 8, так как такой рисунок возможен

лишь в случаях, когда узнаваемая картинка есть 3, 5 или 6. Если же на квадрате 6 оказывается рисунок 34*о*, то задача узнавания решена: картинка может быть только цифрой 8 (см. рис. 35*а*). Исследование квадрата 1 при любом исходе решает задачу узнавания рисунка: при рис. 34*и* это — цифра 3, при рис. 34*к* — цифра 5, при рис. 34 *л* — цифра 6 и при рис. 34*м* — цифра 8. Ясно, что если исследование рисунка на одном квадрате не решило задачу, а только сузило множество возможных ответов, то следует рассматривать новый квадрат. Рисунок на нем, очевидно, может:

а) быть одинаковым для всех оставшихся допустимых цифр, как, например, рис. 34*н* на квадрате 6, полученный после рис. 34*б* на квадрате 10;

б) давать возможность исключать новые цифры из числа допустимых; так рис. 34*з* на квадрате 3, полученный после рис. 34*н*, на квадрате 6, позволяет дополнительно, кроме цифры 8, исключить цифру 3 и оставить в числе возможных только цифры 5 и 6 (рис. 35*б*);

в) оставлять в числе возможных только одну цифру, то есть решать задачу; к примеру получить рис. 34*б* на квадрате 10 после рис. 34*з* на квадрате 3 можно лишь в том случае, когда узнаваемая картинка есть цифра 5 (рис. 35*в*).

Естественно, в случаях *а* и *б* нужно исследовать новые квадраты до получения ответа.

Опишем теперь несколько различных алгоритмов узнавания рисунка, то есть систем правил, определяющих квадраты, подлежащие исследованию, порядок этого исследования и последовательные выводы об исключении из числа возможных или принятия в качестве ответа той или иной цифры. Эти алгоритмы будут отличаться друг от друга наборами используемых квадратов и порядком их использования.

Алгоритм I.

Этап 1. Рассмотреть квадрат 3. Если на нем рис. 34*е*, то принять за ответ цифру 3, а если рис. 34*ж*, то цифру 8. Если же на квадрате 3 обнаружен рис. 34*з*, то исключить из числа возможных цифры 3 и 8 и перейти к этапу 2.

Этап 2. Исследовать квадрат 10. Если на нем рис. 34*б*, то рассматриваемая картинка есть цифра 5, а если рис. 34*в*, то — цифра 6.

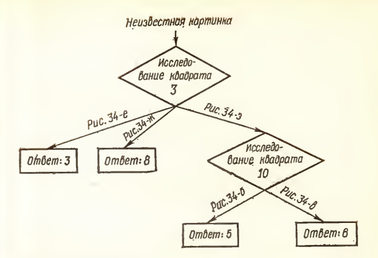


Рис. 36. Алгоритм № 1.

Построен один из возможных алгоритмов распознавания картинки. Этот алгоритм требует исследования квадратов 3 и 10 и позволяет по рисункам на них узнать любую неизвестную картинку, если только она является одной из заданных цифр 3, 5, 6, 8. Если условиться графически изображать исследование квадратов ромбами, исходы их — выходящими из ромбов стрелками с пометками исходов вдоль них, а ответы заключать в прямоугольники, то описанный алгоритм можно представить наглядной граф-схемой (рис. 36). Еще для трех алгоритмов приводим лишь граф-схемы (рис. 37, 38, 39).

Попытаемся сравнить алгоритмы 1—4 со следующей точкой зрения. Пусть одни доступные квадраты исследовать труднее, чем другие. Положим, для определенности, что доступные квадраты 6, 7, 9, 10, 12 исследуются легко, квадрат 3 — тяжелее, а квадраты 1, 4 — особенно тяжело. Какой из алгоритмов 1—4 является лучшим в том смысле, что требует в целом более легких исследований, то есть в каком из алгоритмов исследование трудных квадратов предписывается выполнять для меньшего числа распознаваемых картинок? Прежде всего, ясно, что алгоритмы 1—3 явно «лучше» алгоритма 4, так как вовсе не требует особенно трудного исследования

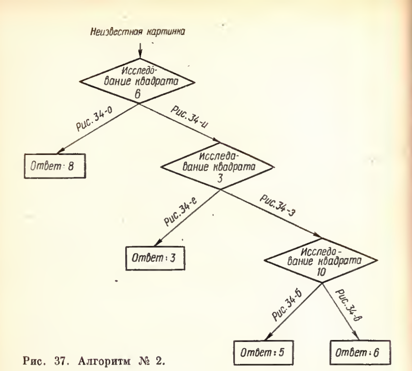


Рис. 37. Алгоритм № 2.

квадрата I. Вместе с тем, в каждом из алгоритмов 1—3 выполняется исследование «трудного» квадрата 3, но для разного количества распознаваемых картинок: в алгоритме 1 — для всех картинок, в алгоритме 2 — для тех, которые могут быть цифрами 3, 5 и 6, а в алгоритме 3 — лишь для тех, которые могут быть цифрами 3 и 5. Алгоритм 3 является «лучшим» из построенных алгоритмов, так как требует исследования трудного квадрата 3 для наименьшего числа распознаваемых картинок.

Выделением алгоритма 3 для решения модельной задачи мы закончим ее и обратимся к диагностической задаче.

Вероятно, читатель уже отметил глубокую аналогию между задачей распознавания образа и дифференциально-диагностической задачей, позволяющую называть первую задачу моделью второй. Основываясь на этой аналогии, мы опишем последовательно все этапы постановки

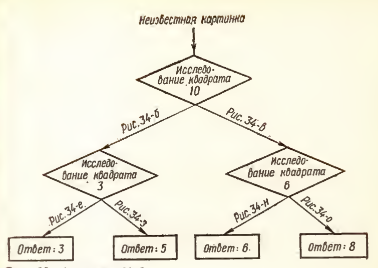


Рис. 38. Алгоритм № 3.

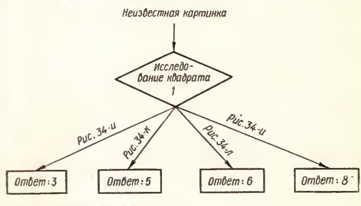


Рис. 39. Алгоритм № 4.

и решения модельной задачи и параллельно дадим «перевод» этого описания диагностической задачей (табл. 21).

Очевидна эвристическая роль модельной задачи: перевод этапов ее решения на диагностическое значение фактически дал описание возможных этапов решения диагностической задачи. Изложена реализация этих этапов для задачи диагностики маточных кровотечений.

Таблица 21. Аналогия между задачей распознавания образа и дифференциально-диагностической задачей

Этапы решения задачи	Задача распознавания образа	Дифференциально-диагностическая задача
Постановка задачи	Дана картинка и совокупность допустимых рисунков на ней (цифр). Требуется узнать, какую именно цифру из числа допустимых несет картинка	Представлена большая совокупность допустимых диагнозов. Требуется диффереицировать диагноз, то есть узнать, какая именно из допустимых патологий имеет место в данном клиническом случае
Подготовка исходной информации	Площадь узнаваемой картинки делится на части, квадраты и сведения, позволяющие узнать картинку, исследователь получает в виде рисунков на отдельных квадратах	Информация о больной разлагается на отдельные физиологические, биохимические и прочие характеристики состояния организма, и диагностические сведения врач получает в форме результатов исследований этих характеристик (симптомов)
	Исследуемые для узнавания квадраты упорядочиваются и нумеруются	Используемым для диагностики исследованиям присваиваются однозначные и понятные наименования
	Для квадратов перечисляются все рисунки, возможные при заданном множестве допустимых ответов	Для каждого исследования перечисляются все симптомы, возможные при заданном множестве дифференцируемых заболеваний
Исследование информативности используемых сведений	Изучение квадратов и рисунков на них с точки зрения их распознавательной ценности, то есть способности исключать или принимать определенные ответы	Изучение диагностических исследований и симптомов с точки зрения пригодности их для обоснования или исключения определенных диагнозов

Этапы решения задачи	Задача распознавания образа	Дифференциально-диагностическая задача
	Выявление квадратов и рисунков на них, лишенных распознавательной ценности на определенных этапах узнавания	Выявление исследований и симптомов, лишенных диагностической ценности в определенном круге дифференцируемых заболеваний
Алгоритмизация задачи	Используемые квадраты упорядочиваются по трудности их исследования. Например: — легко исследуемые квадраты 6, 7, 9, 10, 12; — трудно исследуемый квадрат 6; — особенно трудно исследуемые квадраты 1 и 4	Исследуемые диагностические исследования упорядочиваются по трудности и болезненности их выполнения. Например: — сравнительно легкие и безболезненные анемнестические и объективные исследования; — менее доступные по техническим причинам и срокам лабораторные пробы и реакции; — исследования, предполагающие оперативное вмешательство
	Строится такой алгоритм узнавания картинки, использование которого требует исследования труднодоступных квадратов для возможно меньшего числа узнаваемых рисунков	Строится такой диагностический алгоритм, диагностирование с помощью которого требует выполнения труднодоступных, болезненных и т. п. исследований для возможно меньшего числа клинических случаев

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Обследуется больная с предварительным диагнозом маточного кровотечения. Возможные диагнозы в этой больной могут быть ограничены следующими патологическими изменениями: нарушенной эктопической беременностью (трубной, яичниковой, брюшной), и маточной, которую уже нельзя сохранить (аборт в ходу, не-

полный аборт, остатки аборта); нарушенной маточной беременностью, которую можно сохранить (угрожающий и начинающийся аборты); злокачественными новообразованиями (карциномой железистой, плоскоклеточной, хориокарциномой, саркомой); нарушенной функцией половых желез (атрезией фолликула или желтого тела на одной из стадий развития, замедленным развитием очередного фолликула, персистенцией недоразвитого нормального фолликула, падением гормонального уровня после овуляции, персистенцией недоразвитого и нормального желтого тел); доброкачественным новообразованием (полип, аденома, эндометриоз, фибромиома); воспалительным процессом в гениталиях.

Необходимо дифференцировать диагноз, то есть указать, какая из перечисленных причин маточных кровотечений имеет место в данном клиническом случае.

ПОДГОТОВКА ИСХОДНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Весь объем сведений, фиксируемых обычно в историях болезней гинекологических больных, мы разложили на отдельные диагностические исследования (тесты), для каждого из которых указали возможные ответы (симптомы). Исследованиям и симптомам даны подходящие однозначные и понятные наименования. Исследования упорядочены привычным для врача образом. В результате этой работы была создана формализованная «История болезни гинекологической больной» (см. «Приложение»). Изданная типографским способом, она заняла 4 страницы обычного для истории болезни формата.

Почти все диагностические тесты вписаны в «Историю» со всеми возможными ответами, так что фиксировать получаемую врачом информацию можно просто подчеркиванием обнаруженных уровней (симптомов). А те сведения, для которых невозможно предусмотреть все возможные ответы (перенесенные заболевания, заключения терапевта, особенности образа жизни и некоторые другие»), вносятся в «Историю» в произвольной форме.

Очерчивая фиксируемый в «Истории» объем информации, мы отдавали себе отчет в том, что на следующем этапе может быть обнаружена слабая информативность

некоторых тестов для распознавания причины маточного кровотечения, однако считали все же нужным фиксировать эти сведения. Помимо традиции, эта осторожность объясняется еще и тем, что некоторые сведения, не участвуя в описываемом диагностическом процессе, могут оказаться полезными в дальнейшем, обеспечивая возможность учета индивидуальных особенностей больной при ее лечении. Кроме того, жесткое ограничение «Истории» только тестами, полезными для диагностирования маточных кровотечений, обеднило бы возможность использования «архива» из таких «Историй» для иных целей, например, для разработки ранней диагностики злокачественных новообразований и др.

Разложение всего объема фиксирующих сведений на отдельные исследования (вопросы, тесты) можно выполнить неоднозначно. Мы стремились к такому делению, которое было бы достаточно естественным с клинической точки зрения и отражало бы возможно полнее те сведения о больной, которые казались наиболее ценными диагностически: характеристики менструального цикла, цитогормональное и гистологическое исследования и некоторые другие.

При разложении диагностических исследований и тестов на симптомы мы, помимо привычной дробности деления, руководствовались следующими соображениями. При оценке результатов диагностических тестов и регистрации симптомов возможна ошибка в пользу близкого признака. Например, об одной и той же больной один врач может сказать, что она кахектична, а другой — что она пониженного питания. Избежать вовсе таких ошибок нельзя, а уменьшить частоту их возникновения можно, вводя не слишком дробное разложение теста на симптомы, например, такое, при котором оценка одного и того же теста у одной больной разными врачами может привести к фиксации разве лишь двух (но не более) соседних симптомов. Имея в виду последующую математическую обработку «архива» из этих историй, мы выделили почти в каждом тесте альтернативную систему признаков. Это значит, что при оценке любого теста в любом клиническом случае врач может зафиксировать один и только один из выделенных возможных ответов.

Что касается наименований тестов и симптомов, то здесь мы стремились к устранению возможностей раз-

ночтения и к наибольшему удобству работы с «Историей», то есть использовали, по возможности, лишь устоявшиеся и общеупотребляемые термины.

Формализованные «Истории болезни» были заполнены на 317 больных с маточными кровотечениями без выраженных морфологических изменений в половых органах, лечившихся в гинекологическом отделении Харьковской области клинической больницы, а также амбулаторно. Этим самым была образована своеобразная медицинская память, обобщавшая коллективный клинический опыт и послужившая источником статистических сведений при отработке отдельных этапов диагностического алгоритма.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СИМПТОМОВ

На этом этапе модельная и диагностическая задача существенно отличаются друг от друга. В модельной задаче ситуация значительно проще: предполагается, что исключены ошибки при распознавании рисунка на квадрате, что возможные в качестве ответов цифры нарисованы определенным образом и шрифтом. В диагностике же ошибки возможны уже при регистрации симптома; одна и та же болезнь может проявляться различными симптомами у разных людей и наоборот, разные заболевания из числа дифференцируемых могут проявляться одинаковыми симптомами. Таким образом, если модельную задачу решают цепью детерминистских актов, то в противовес этому диагноз можно выявить через массу случайностей и потому следует ставить его только с той или иной степенью надежности. Только в этом вероятностном смысле можно говорить и о диагностической ценности симптомов, об их способности исключать или обосновывать тот или иной диагноз. Отметим, что излагаемый ниже алгоритм диагностики маточных кровотечений является в основной своей части по существу, систематизацией, формализацией традиционных рекомендаций по распознаванию причин кровотечения, которые можно встретить в учебниках, монографиях, журнальных статьях и, наконец, в клинике. Учитывая срочность адекватных лечебных мер и необходимость до-

полнительных диагностических исследований, для подавляющего большинства клинических случаев можно руководствоваться общим порядком диагностирования: исключение или обоснование диагноза нарушенной эктопической беременности и маточной беременности, которую уже нельзя сохранить; распознавание беременности; различение угрожающего и начинающегося аборта у беременных; исключение или обоснование диагноза злокачественного новообразования у небеременных; распознавание формы нарушения функции половых желез.

На основании анализа описанной выше медицинской памяти, кроме распознавания беременности удалось выделить патогномоничные симптомы или комплексы, на основании которых можно исключить или обосновать соответствующую патологию. Эти симптомы используют в соответствующих распознавательных узлах алгоритма и будут перечислены при описании алгоритма. Что же касается распознавания беременности, то здесь патогномоничных симптомов или комплексов не было обнаружено (о не всегда доступных лабораторных реакциях на беременность, требующих к тому же определенного времени, мы пока не говорим.) Таким образом, необходимо оценить в целом комплекс «ненадежных» симптомов и решить, свидетельствует ли он в пользу беременности или против нее. Разумеется, на этот вопрос ответить нетрудно в случае, когда конкретный набор исследуемых симптомов совпадает с типичным, так сказать, стандартным набором симптомов одного из различаемых заболеваний. В частности, для беременных больных с кровотечениями комплекс симптомов следующий: молозиво в выделениях из сосков, задержка менструации, субъективные ощущения беременности, самопроизвольные аборты в прошлом, разрыхление и синюшность слизистых наружных половых органов и влагалища, увеличенные размеры матки и типичная для беременности ее консистенция, а у небеременных отсутствуют перечисленные симптомы.

А как быть в менее ясных случаях, когда одни из обнаруженных симптомов чаще встречаются у беременных, а другие — у небеременных больных?

В таких условиях возникла необходимость в разработке специального метода дифференциального диагноза на основе комплекса ненадежных симптомов. Суть метода такова. Пусть для выбора между двумя возможными

диагнозами А и В врач располагает комплексом из n симптомов S_1, S_2 . . . S_n. Пусть в конкретном клиническом случае зафиксированы уровни этих симптомов S_1^0, S_2^0 . . . S_n^0.

По определенным правилам подсчитываются суммы «голосов» $\sum_A^0$ и $\sum_B^0$, которыми набор S_1^0, S_2^0 . . . S_n^0 «голосует» против патологий А и В. Выбирается определенным образом «порог», то есть минимальный перевес в «голосах», который достаточен для исключения одной из патологий в пользу другой. При достижении этого порога диагноз считается поставленным. В противном же случае указанного комплекса симптомов недостаточно для дифференцирования патологии. В данном клиническом случае диагноз не ставят, назначают дополнительные диагностические исследования.

Суммы голосов $\sum_A^0$ и $\sum_B^0$ подсчитывают с помощью специальной «диагностической линейки».

Как отметил в одном из интервью вице-президент АМН СССР, проф. В. Кованов, что кибернетика позволяет организовать сбор и обработку информации, и весь опыт, накопленный всей медициной, можно будет применять к лечению каждого больного.

Линейка, о которой идет речь, как раз и является у нас аккумулятором накопленного клиникой опыта распознавания беременности, используемого для диагностики в конкретных клинических случаях.

Предлагаемый метод вычислительного дифференциального диагноза можно использовать для распознавания самых различных патологий. Мы расскажем о его деталях — построении диагностической линейки и выборе порога — на примере распознавания беременности.

Как уже сказано выше, используемая нами медицинская память содержит сведения о 317 больных с маточными кровотечениями без выраженных морфологических изменений в половых органах. Обычно распознавание беременности возможно только у больных с уже исключенными эктопическими беременностями, абортами в ходу, неполными и остатками абортов. Такой порядок выдержан и в нашем алгоритме.

Следовательно, выделяя из медицинской памяти группу больных, у которых мы будем распознавать беременность, нужно исключить всех больных с только что пе-

речисленными диагнозами. Исключенными оказались 107 человек, а среди оставшихся было 34 беременных и 176 небеременных больных. Для удобства мы вынесли сведения об этих 210 больных, используемые при распознавании беременности, в отдельные таблицы (фрагменты их см. в табл. 22). В этих таблицах для каждой больной значком + отмечены обнаруженные симптомы. Затем в обеих таблицах подсчитаны частоты симптомов и исследований соответствующих тестов (см. строки «Итого» в табл. 22). После этого строились строки «Разности»: для каждого теста выбирался симптом с наибольшей частотой, а для каждого симптома вычислялась и вписывалась разность между выделенной в тесте наибольшей частотой и частотой этого симптома. Например, для теста «Субъективные ощущения беременности» в группе небеременных получены такие частоты симптомов: «отсутствуют» — 165, «сомнительны» — 10, «есть» — 1. Наибольшая частота здесь — 165. Следовательно, в строке «Разности» под симптомами этого теста должны быть числа 0 (165—165), 155 (165—10) и 164 (165—1). Затем дроби, в числителе которых стоят разности, а в знаменателе — количество исследований соответствующего теста в группе, возводятся в квадрат, умножаются на 100 и округленными до целых вносятся в строки «Голоса» (см. табл. 22). Например, для симптома «Субъективные ощущения беременности отсутствуют» в группе беременных «голоса» равны $\frac{(29)^2}{34} \cdot 100 \approx 73$. Для симптома «Консистенция матки плотная» в группе небеременных — $\frac{(103)^2}{170} \cdot 100 \approx 34$ и т. д. Этим числам придается смысл количества голосов, которыми соответствующие симптомы голосуют против принадлежности больной с такими симптомами к рассматриваемой группе. Общие суммы голосов, которыми все симптомы голосуют против группы патологий А (беременные) и В (небеременные) и образуют те самые числа Σ_A^0 и Σ_B^0, о которых шла речь выше. Поскольку для диагностических выводов важны не сами суммы Σ_A^0 и Σ_B^0, а лишь их разность, выражающая перевес одной суммы над другой, то «голоса», стоящие под одними и теми же симптомами в обеих группах, можно уменьшить на одно и то же число. В частности, симптом «Субъективные ощущения беременности

Таблица 22. Расчет диагностической линейки

История болезни	С и м										
	молозиво		задержка менструации		субъективные ощущения беременности			половая жизнь		беременности в прошлом	
	нет	есть	нет	есть	отсутствуют	сомнительны	есть	нет	есть	не было	были
64—0021		+		+			+		+		+
65—0392	+			+			+		+		+
64—1780	+			+		+			+		+
65—0163		+		+			+		+		+
Итого	5	29	0	34	0	5	29	0	34	1	33
	34		34		34			34		34	
Разность	24	0	34	0	29	24	0	34	0	32	0
«Голоса»	50	0	100	0	73	50	0	100	0	89	0
66—1754	+		+		+				+		+
67—0580		+	+		+				+		+
66—1522	+			+			+		+		+
65—1989	+		+		+				+		+
Итого	163	13	122	54	165	10	1	42	134	44	132
	176		176		176			176		176	
Разность	0	150	0	68	0	155	164	92	0	88	0
«Голоса»	0	73	0	15	0	77	87	27	0	25	0
Диагностическая линейка	50	73	100	15	73	27	87	73		64	

Симптомы (птомы)											
самопроизвольные аборты		разрыхленность и синюшность наружных половых органов и влагалища		Матка: размеры			Матка: консистенция				Диагнозы
не было	были	нет	есть	недоразвита	нормальной величины	увеличена	обычная	плотная	как при беременности	мягкая	
+			+			+			+		Начинающийся аборт (Беременные)
	+		+			+			+		Угрожающий аборт (Беременные)
	+		+		+				+		—»— (Беременные)
	+		+			+			+		—»— (Беременные)
13	20	0	34	0	3	31	1	0	32	1	
33		34		34			34				
7	0	34	0	31	28	0	31	32	0	31	
4	0	100	0	83	68	0	83	88	0	83	Против беременности
+		+			+		+				Дисфункциональное кровотечение 1 (Небеременные)
+		+				+	+				—»— 3 (Небеременные)
+		+				+	+				—»— 6 (Небеременные)
+		+			+		+				—»— 4 (Небеременные)
106	26	168	8	16	103	57	138	35	2	1	
132		176		176			176				
0	80	0	160	87	0	46	0	103	136	137	
0	37	0	83	24	0	7	0	34	61	61	в пользу беременности
4		100		59	68		83	54		22	против беременности
	37		83			7			61		в пользу беременности

сомнительны» голосует 50 голосами против беременности и 77 голосами в пользу беременности. Если уменьшить эти голоса на 50, то симптом будет голосовать 0 голосами против беременности и 27 голосами в пользу ее. Выполним такое уменьшение для каждого симптома, где оно возможно, и перепишем получившиеся голоса, опустив нули, в «диагностическую линейку» (см. табл. 22)

Такой линейкой, вырезанной из картона или иного материала, удобно пользоваться для подсчета Σ^0_A и Σ^0_B: если приложить линейку к строке симптомов определенной больной, то сумма верхних чисел, стоящих против значков «+» даст Σ^0_A, а сумма нижних — Σ^0_B. Так, для больной (история болезни № 64—0021) $\Sigma^0_A = 4$; $\Sigma^0_B = 73 + 15 + 87 + 83 + 7 + 61 = 326$, то есть комплекс ее симптомов против беременности голосует слабее, чем в пользу беременности. При этом перевес в голосах есть — $326 - 4 = 322$. Для больной (история болезни № 64—1780) $\Sigma^0_A = 50 + 68 = 118$, $\Sigma^0_B = 15 + 27 + 21 + 83 + 61 = 207$, перевес голосов также в пользу беременности, но уже гораздо меньший: $207 - 118 = 8$. Для больной (история болезни № 65—1989) $\Sigma^0_A = 50 + 100 + 73 + 4 + 100 + 68 + 83 = 478$, $\Sigma^0_B = 0$, то есть явно преобладают голоса против беременности.

Какой же минимальный перевес одной из сумм Σ^0_A, Σ^0_B над другой можно считать достаточным для исключения соответствующего диагноза в пользу другого? Мы выбрали порог для перевеса, исходя из следующих рассуждений. При регистрации исхода каждого диагностического испытания возможна ошибка. Порог же взят таким, чтобы в случае, когда одна из сумм перевесила другую не меньше, чем на порог, эта сумма обладала бы перевесом и после возможного исправления ошибки в регистрации любого симптома. Иначе говоря, мы выбираем порог настолько высоким, чтобы ни один из ошибочно зафиксированных симптомов не мог оказать решающего влияния на диагностическое заключение. Очевидно, при таком подходе достаточно найти такой тест, для которого пара чисел из «линейки» (одно из верхней строчки, другое — из нижней) образуют наибольшую сумму,

и взять эту сумму в качестве порога. Для построенной диагностической линейки таким тестом оказывается «разрыхление и синюшность слизистых наружных половых органов и влагалища»: пара чисел 100 и 83 дает сумму, большую суммы любой другой пары.

Итак, мы принимаем диагностическое решение в случае, если одна из сумм Σ^0_A, Σ^0_B превосходит другую не меньше, чем на 183 и воздерживаемся от решения, то есть требуем дополнительных исследований, если такой перевес не получен.

Вернемся для примера к упоминавшимся ранее больным. Для больной (история болезни № 64—0021) $\Sigma^0_A = 4$ и $\Sigma^0_B = 326$, то есть Σ^0_B превосходит Σ^0_A больше, чем на 183. Это дает основание отнести больную к беременным. Для больной (история болезни № 65—1989) $\Sigma^0_A = 478$, $\Sigma^0_B = 0$, необходимый перевес обеспечен и больная относится к небеременным. Наконец, для больной (история болезни № 64—1780) $\Sigma^0_A = 118$, $\Sigma^0_B = 207$, необходимого перевеса нет, диагностическое заключение не делается, необходимо привлечь дополнительные исследования.

Ретроспективное диагностирование всех выделенных 210 больных с помощью диагностической линейки дало такие результаты: беременность установлена или исключена правильно — у 200 больных (30 из 34 беременных и 170 из 176 небеременных), то есть у 95% больных; ошибочных диагнозов — нет; для 10 больных (4 беременных и 6 небеременных), то есть для 5% больных порог не был достигнут и потребовалась лабораторная реакция на определение беременности. Заметим кстати, что фактически реакция на хориальный гонадотропин была проведена 27 из 210 больных. Результаты испытания изложенного метода вычислительного дифференциального диагноза в ретроспективной диагностике мы оцениваем как вполне удовлетворительные. Разумеется, окончательную оценку методу можно будет дать только после более широкого его испытания в текущей клинической работе.

Напомним, что для фактического диагностирования необходимо заготовить линейку, а симптомы конкретной больной расположить в строку так, как это сделано для всех «архивных» больных в табл. 22.

Итак, на этом этапе решения диагностической задачи мы нашли для всех шагов дифференциального диагноза маточных кровотечений те исследования и симптомы, которые позволяют исключить или обосновать тот или иной диагноз; для распознавания беременности таких симптомов среди анамнестических и объективных данных не обнаружено и распознавание беременности по комплексу непатогномоничных симптомов ведут с помощью диагностической линейки.

АЛГОРИТМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗАДАЧИ

В предлагаемом алгоритме диагностирования маточных кровотечений (рис. 40) соблюдался, как уже отмечалось выше, порядок исключения или обоснования диагноза. Диагностические исследования указаны в вымеченых ромбах; их исходы (обнаруженные симптомы) написаны на стрелках, выходящих из ромбов; соответствующие диагностические выводы и лечебные меры заключены в прямоугольники.

Опишем алгоритм подробнее. Комплекс симптомов «есть явления шока, внутреннего кровотечения, острого живота и т. д.» и «есть кровь в брюшной полости» мы считаем патогномоничным для нарушенной внематочной беременности. Разумеется, этот диагноз может в дальнейшем и не подтвердиться (например, при операции может быть обнаружен разрыв яичника), но в качестве рабочей гипотезы он является единственно возможным.

Отсутствие явлений шока, а также отсутствие крови в брюшной полости при наличии явлений шока позволяют предположить отсутствие нарушенной внематочной беременности и сузить тем самым круг возможных патологий.

На следующем этапе исследуется: не было ли прерывания беременности? При установлении факта недавнего прерывания беременности (менее 10-дневной давности) ставят диагноз неполного аборта, а давнего — остатки аборта. При отсутствии прерывания беременности в анамнезе оба эти диагноза исключают и исследуют, нет ли элементов плодного яйца в выделениях из полости матки. При наличии этих элементов ставят диагноз аборта

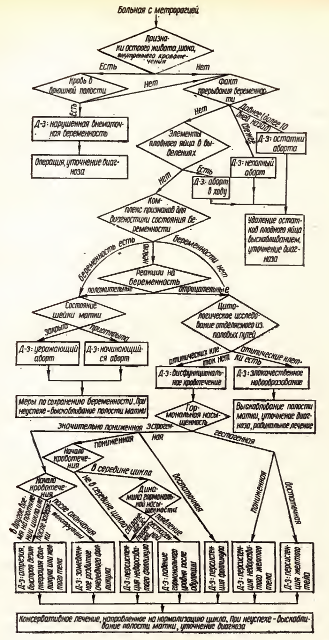


Рис. 40. Алгоритм дифференциальной диагностики маточных кровотечений при отсутствии выраженных морфологических изменений в половых органах.

в ходу, при котором, как и при неполном аборте и остатках аборта, производят удаление остатков плодного яйца выскабливанием, и, в случае необходимости, уточнение диагноза гистологическим исследованием соскоба. Отсутствие элементов плодного яйца исключает из числа возможных патологий, в дополнение к уже исключенным нарушенной внематочной беременности, неполного аборта, остатка аборта еще и аборт в ходу.

Теперь в числе возможных патологий остаются угрожающий и начинающийся аборты, новообразования и нарушения функции половых желез.

Очередным шагом диагностирования должно быть исключение или обоснование связи кровотечения с беременностью. Патогномоничных симптомов для этого шага нет (за исключением не всегда доступных и требующих определенного времени лабораторных реакций на беременность). Поэтому здесь мы применяли описанный уже метод вычислительной диагностики. В качестве исходных показателей для различения беременности вначале были взяты 12 признаков (выделения из сосков, задержка менструации, длительность задержки, субъективные ощущения беременности, половая жизнь, предохранение от беременности, беременности в прошлом, самопроизвольные аборты в прошлом, разрыхление и синюшность наружных гениталий, размеры матки, консистенция матки, гормональная насыщенность организма). Три из них (длительность задержки менструации, предохранение от беременности и гормональная насыщенность) оказались малоинформативными. Поэтому в итоге оценке подвергались только 9 показателей (см. описание диагностической линейки).

В неясных случаях, когда эта оценка не дает достаточных оснований для принятия или исключения беременности, приходится естественно, прибегать к лабораторным реакциям.

Таким образом, если оценка комплекса симптомов беременности свидетельствует о беременности или если в неясном случае реакция на беременность оказывается положительной, то в числе возможных диагнозов остаются только угрожающий и начинающийся аборты. Их различие основывается на учете степени раскрытия шейки матки, а в лечебном плане принимаются меры по сохранению беременности.

Если комплекс симптомов беременности говорит против нее или когда в неясных случаях лабораторные пробы оказываются отрицательными, проводят цитологические исследования отделяемого из полости матки для исключения злокачественного новообразования. При обнаружении в отделяемом атипических клеток ставят предварительный диагноз — злокачественное новообразование, выскабливают полость матки, гистологически исследуют соскоб, уточняют диагноз и назначают радикальное лечение.

Если атипические клетки не обнаружены, то в числе возможных остаются только различные формы нарушения функции половых желез и доброкачественные новообразования. Дальнейшее дифференцирование выполняется так.

С помощью цитогормонального исследования влагалищного отделяемого, симптома «зрачка» и изучения кристаллизации шеечной слизи определяется гормональная насыщенность организма больной.

Значительно пониженная эстрогенная насыщенность возможна при замедленном развитии очередного фолликула или атрезии, быстром обратном развитии фолликула или желтого тела. Различают эти формы началом кровотечения по отношению к циклу. При кровотечении, возникшем сразу после окончания менструации или явившемся ее продолжением, ставят диагноз «замедленное развитие очередного фолликула», а при начале кровотечения в другое время — «атрезия фолликула или желтого тела». Стадия, на которой находился фолликул или желтое тело в момент атрезии, может быть установлена гистологическим исследованием эндометрия.

При пониженной эстрогенной насыщенности возможны две формы нарушения функции половых желез: персистенция недоразвитого фолликула и падение гормонального уровня после овуляции. Первая форма принимается, если начало кровотечения не совпало с серединой цикла, то есть со временем овуляции, или если кровотечение началось и в середине цикла, но наблюдение над гормональной насыщенностью показывает, что она остается эстрогенной.

Если же кровотечение началось в середине цикла и пониженная эстрогенная насыщенность вскоре сменяет-

ся гестагенной, то можно говорить о падении гормонального уровня после овуляции.

Достаточная эстрогенная насыщенность свидетельствует о персистенции зрелого фолликула, пониженная гестагенная — о персистенции недоразвитого желтого тела и, наконец, достаточная гестагенная насыщенность — о персистенции зрелого желтого тела.

После установления формы нарушения функции половых желез назначается адекватное гормональное или иное консервативное лечение, а при его неэффективности — выскабливание полости матки для прекращения кровотечения и гистологическое исследование соскоба. При этом исследовании могут быть обнаружены, в частности, доброкачественное новообразование или воспалительный процесс, вызвавшие кровотечение.

В алгоритме последовательно учтено требование минимального использования трудных диагностических исследований. В самом деле, пункцию заднего свода назначают лишь тем больным, у которых наличие явлений шока, внутреннего кровотечения заставляет подозревать нарушенную эктопическую беременность. Лабораторные реакции на беременность выполняются лишь тогда, когда комплекс анамнестических и объективных симптомов не дает достаточных оснований для решения вопроса о наличии или отсутствии беременности. Что касается гистологического исследования, то его проводят только в случаях, когда выскабливание полости матки назначают в качестве лечебной меры для устранения частей плодного яйца при абортах в ходу, неполных абортах и остатках аборта, при невозможности сохранить беременность у больных с угрожающими и начинающимися абортами, для уточнения диагноза при подозрении на злокачественное новообразование, а также для прекращения кровотечения у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями при неэффективности консервативного лечения.

Для 317 больных, данные о которых составили использованную при разработке алгоритма медицинскую память, выполнено ретроспективное диагностирование с помощью построенного алгоритма (см. рис. 40), 316 диагнозов были правильными и 1 — неправильный: больной с персистенцией желтого тела поставлен диагноз угрожающего аборта. Возникла ошибка в ре-

зультате положительной реакции на хориальный гонадотропин.

Приведенные результаты нельзя переоценивать. Они получены при надежно установленных симптомах, часть из которых зафиксирована после длительного клинического наблюдения. Диагностирование с помощью этого алгоритма в текущей клинической работе должно дать более скромные результаты, то есть ошибки должны встречаться чаще, чем при ретроспективном диагностировании. Тщательный анализ каждой такой ошибки позволит «обучать» алгоритмы, внося диктуемые этой ошибкой изменения в перечень используемых симптомов, в порядок их использования, в оценку их диагностической значимости и даже в общую схему диагностирования.

Подытожим опыт использования кибернетических методов в диагностике маточных кровотечений.

1. Моделирование диагностической задачи позволило выполнить начальный этап ее формализации — разложение на частные задачи подготовки исходных данных, исследования диагностической ценности симптомов и алгоритмизации диагностирования.

2. В процессе подготовки исходных данных разработана формализованная «История болезни гинекологической больной», позволяющая накапливать в единообразной форме клинический опыт, а также облегчающая труд врача при фиксировании данных.

3. Для каждого последовательного этапа дифференциального диагностирования маточных кровотечений при отсутствии выраженных морфологических изменений в половых органах на основании накопленного клинического опыта выделены патогномоничные симптомы, а для распознавания беременности, среди симптомов которой не оказалось патогномоничных, найден способ оценки комплекса симптомов.

4. Построен алгоритм диагностирования маточных кровотечений, то есть система правил, определяющая необходимые диагностические исследования, порядок их выполнения и последовательные выводы об исключении или обосновании диагнозов из числа возможных на каждом этапе диагностирования.

5. Подтверждено конструктивно, что алгоритмизация отдельных элементов клинического мышления возможна.

Она может принести определенную пользу в клинической работе, делая опыт лучших медицинских учреждений и специалистов достоянием практического врача.

Способность алгоритма к обучению позволяет и в дальнейшем накапливать и совершенствовать коллективный опыт диагностирования.

Алгоритм может быть эффективно использован также при обучении студентов соответствующему разделу гинекологии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛЬНОЙ

Стационар, амбулатория__________ Дата обращения________

Ф., И., О.______________________________

Адрес ______________________________

Место работы и должиость____________________

Откуда и с чем иаправлена____________________

Возраст________ Рост________ Вес________ Артериальное давление________ Пульс________________

1. Общее состоянне
2. Явления шока, внутреннего кровотечения и т. п.: 1. Нет. 2. Есть.
3. Жалобы
4. Расспрос о болезни
5. Особенности образа жизни
6. Период жизни: 1. Детство. 2. Созреваиие. 3. Зрелость. 4. Климакс. 5. Меиопауза.
7. Телосложенне: 1. Инфантильное. 2. Правильное женское. 3. Интерсексуальиое. 4. По мужскому типу.
8. Упитаниость: 1. Кахексия. 2. Пониженная. 3. Умеренная. 4. Повышенная. 5. Резкое ожнренне.
9. Цвет кожи: 1. Розовый. 2. Желтый. 2. Цианотичный. 3. Желтушный. 4.____________________
10. Кровонаполненне кожи: 1. Бледная. 2. Нормальиая. 3. Гиперемированиая.
11. Растнтельность иа лице: 1. Женская. 2. Несколько повышеиа. 3. Значнтельио выражеиа.
12. Молочные железы: 1. Не выражены. 2. Слабо развиты. 3. Умеренно развиты. 4. Чрезмерно развиты.
13. Выделеине молозива из сосков: 1. Нет. 2. Есть.
14. Другие особениости молочных желез: 1. Без особеиностей. 2. Напряжеиы. 3. Дряблые. 4. Боль. 5. Кровяиистые выделения.
15. Менархе: 1. До 10 лет________ 2. 11—16 лет________

    3. После 16 лет________ 4. Не было________

16. Характеристики менструального цикла	Длительность цикла					Длительность кровотечения			
	менее 21 дня	21 — 25	26 — 30	31 — 35	более 35 дней	1 — 2 дня	3 — 4 дня	5 — 7 дней	более 7 дней
С момента появления менструации									
В настоящее время									

17. Время появления изменений и предполагаемая причина______

____

18. Последняя менструация (дата)____________

19. Задержка менструации: 1. Нет задержки. 2. На________

3. Менструации отсутствуют________лет.________

20. Предполагаемая причина задержки____________

21. Другие нарушения менструального цикла

22. Кровотечение и его давность: 1. Нет. 2. ____ дней. 3.____ месяцев. 4.______лет

23. Было ли кровотечение в прошлом: 1. Нет. 2. Было.

24. Сила кровотечения: 1. Кровомазание. 2. Умеренное. 3. Обильное. 4. Очень обильное. 5. Переменной силы.

25. Характер крови: 1. Без сгустков. 2. Со сгустками. 3. Сукровичные выделения. 4. «Кофейная гуща».

26. Прерывание беременности предшествовавшее кровотечению: 1. Нет. 2. Свежее (менее 10 дней). 3. Давнее.

27. Другие вмешательства, предшествовавшие кровотечению: 1. Выскабливание для прекращения кровотечения неясной этиологии. 2. Диагностическое выскабливание. 3. Повторное выскабливание. 4. Роды. 5. Диатермокоагуляция.

28. Возникновение кровотечения: 1. С началом первой менструации. 2. После начала менопаузы. 3. После пузырного заноса.

Количество теряемой крови				Регулярность		Болезненность		
скудные	умеренные	обильные	очень обильные	регулярные	нерегулярные	безболезненные	умеренно болезненные	сильно болезненные

4. После физической или психической травмы. 5. Контактные кровотечения. 6. После вмешательства. 7. Без видимой связи с чем-либо.

29. Начало кровотечения на фоне цикла: 1. С началом менструации. 2. После окончания менструации. 3. В средине межменструального периода. 4. Перед началом менструации. 5. После задержки менструации. 6. Беспорядочное на фоне цикла.

30. Половая жизнь: 1. Нет. 2. Есть.

31. Особенности половой жизни.

32. Предохранение от беременности: 1. Нет. 2. Есть.

33. Субъективные ощущения беременности: 1. Отсутствуют. 2. Сомнительны. 3. Есть.

34. Беременность в прошлом: 1. Не было. 2. Была.

35. Самопроизвольные аборты в прошлом: 1. Не было. 2. Были в малых сроках, больших сроках.

36. Другие исходы беременности: 1. Родов нормальных. 2. Родов патологических. 3. Аборты искусственные малых сроков. 4. Аборты искусственные больших сроков. 5. Эктопическая беременность.

37. Осложнения после родов и абортов: 1. Не было. 2. Разрывы шейки. 3. Разрывы промежности. 4. Эрозия шейки матки. 5. Воспаление. 6. Бесплодие.

38. Боли	Сила				Характер		
	нет	слабые	умеренные	сильные	схватко-образные	постоянные	периодические
В нижнем отделе живота							
В пояснице							

39. Дополнительные сведения о болях:

40. Боли и патологические ощущения в области наружных половых органов: 1. Нет. 2. Ощущения опущения, выпадения. 3. Зуд. 4. Боли. 5.__________

41. Предшествующее лечение настоящего заболевания (время, место, эффект)__________

42. Перенесенные гинекологические заболевания, операции__________

43. Перенесенные другие заболевания, операции, травмы__________

44. Указания на другие имеющиеся заболевания__________

Заключение терапевта __________

Заключение невропатолога__________

45. Нарушение аппетита, стула, мочеиспускания

46. Живот

47. Растительность на лоне: 1 Скудная. 2. Женский тип. 3. Мужской тип. 4. Отсутствует.

48. Развитие наружных половых органов. 1. Обычное. 2. Гипоплазия. 3. Атрофия. 4. Интерсексуальное.

49. Элементы плодного яйца: 1. Нет. 2. Есть.

50. Промежность: 1. Цела. 2. Старый разрыв 1 степени. 3. Старый разрыв 2 степени. 4. Старый разрыв 3 степени.

51. Разрыхление и синюшность наружных половых органов и влагалища: 1. Нет. 2. Есть.

Локализация				Время появления						
посередине	одностороние	двусторонние	диффузные	перед менструацией	во время менструации	после менструации	в середине цикла	после задержки	контактные	беспорядочные

52. Другие особениости иаружных половых оргаиов, влагалища и сводов

53. Шейка матки. 1. Коническая. 2. Цилиндрическая. 3.

54. Наружиый зев: 1. Точечный. 2. Щелевидиый. 3.

55. Шеечный канал: 1. Закрыт. 2. Приоткрыт.

56. Матка размеры: 1. Недоразвита. 2. Нормальной величины. 3. Увеличена на недель беременности.

57. Матка консистенция: 1. Обычиая. 2. Плотная. 3. Как при беременности. 4. Мягкая.

58. Матка флексия: 1. Гиперантефлексия. 2. Антефлексия. 3. Ретрофлексия.

59. « верзия: 1. Аитеверзия. 2. Ретроверзия.

60. « подвижность: 1. Легко подвижиа. 2. Ограиичена в подвижности. 3. Неподвижна.

61. Матка: болезнеиность при исследовании: 1. Нет. 2. Незиачительиая. 3. Сильно выражена.

62. Другие особениости матки и шейки матки

63. Придатки (размеры): 1. Не изменены. 2. Увеличены справа. 3. Увеличены слева. 4. Увеличены с обеих сторон.

64. Придатки (болезиениость): 1. Нет. 2. Справа. 3. Слева. 4. С обеих сторои.

65. Болезненность области придатков. 1. Нет. 2. Справа. 3. Слева. 4. С обеих сторон.

66. Крестцово-маточные связки, параметрий.

67. Ректальное исследование.

68. Лабораторная реакция на беременность: 1. Отрицательна. 2. Положительна.

69. Атипические клетки в половых путях цитологически: 1. Нет. 2. Есть.

70. Степень чистоты вагинального отделяемого: 1, 1-я, 2, 2-я, 3, 3-я, 4, 4-я, 5, 5-я с наличием трихомонад.

71. Цитогормональное исследование: 1. Эстрогены значительно понижены. 2. Эстрогены понижены. 3. Эстрогенов достаточно. 4. Гестагены понижены. 5. Гестагенов достаточно.

72. Кристаллизация шеечной слизи (эстрогенная насыщенность): 1. Глубокий дефицит. 2. Незначительная. 3. Умеренная. 4. Максимальная.

73. Гистологическое исследование эндометрия

Нормальное функциональное состояние	Гиперплазия эндометрия	Изменение, связанное с беременностью	Эндометрит	Новообразование доброкачественное	Новообразование злокачественное
Как после окончания месячных	С признаками пролиферации				
Ранняя пролиферация	С признаками секреции				
Средняя пролиферация	Смешанная гиперплазия				
Поздняя пролиферация	Гиперплазия стромы				
Ранняя секреция	Диспластический эндометрий				
Поздняя секреция					
Переходной эндометрий					
Атрофический эндометрий					
Смешанный эндометрий					

74. Симптом «зрачка»: 1. Отрицательный. 2. Легкое зияние. 3. Среднее. 4. Максимальное.

75. Количество эстрогенов в суточной моче по фракциям: 1. Эстрон. 2. Эстриол. 3. Эстрадиол.

76. 17-кетостероиды: 1. Отсутствуют. 2. Понижены. 3. В пределах нормы. 4. Повышены.

Диагнозы (предварительный подчеркнуть одной чертой, окончательный — двумя)

Нарушенная эктопическая беременность

Нарушенная маточная беременность:

1. Аборт в ходу. 2. Неполный аборт. 3. Остатки аборта.

Нарушенная маточная беременность, которую можно попытаться сохранить:

1. Угрожающий аборт. 2. Начинающийся аборт.

Злокачественное новообразование

Дисфункциональное кровотечение:

0. Атрезия фолликула или желтого тела
1. Замедленное развитие очередного фолликула
2. Персистенция недоразвитого фолликула
3. Персистенция фолликула
4. Падение гормонального уровня после овуляции
5. Персистенция недоразвитого желтого тела
6. Персистенция желтого тела

Воспаление эндометрия

Доброкачественное новообразование

Другие заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

Алешин Б. В. О значении гипоталамуса в регуляции передней доли гипофиза.— «Успехи современной биологии», т. 49, в. 1, 1960, стр. 115—131.

Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы, М., «Медицина», 1971.

Альтгаузен А. Я., Дерман Г. Л., Носалевич О. М. Диагностика рака при микроскопическом исследовании отделяемого из пораженной шейки матки.— «Акушерство и гинекология», 1947, № 3, стр. 6—10.

Амосов Н. М., Шкабара Е. А. Опыт постановки диагноза при помощи диагностических машин.— «Экспериментальная хирургия и анестезиология», 1961, № 4, стр. 15—22.

Апетов С. А. К вопросу о ювенильных маточных кровотечениях.— «Акушерство и гинекология», 1955, № 1, стр. 50—54.

Арист И. Д. Влагалищный цикл женщин и его значение в диагностике некоторых расстройств овариально-менструальной функции.— «Врачебное дело», 1948, № 2, стр. 146—150.

Арист И. Д., Хуснимордановa Р. Функциональные маточные кровотечения.— В кн.: Материалы 4-го съезда акушеров-гинекологов. Челябинск, 1957, стр. 159—164.

Арсеньева М. Г. Клиника и терапия ювенильных кровотечений.— «Акушерство и гинекология», 1955, № 3, стр. 12—15.

Бакшеєв М. С. Гістологічні зміни ендометрію в клімактеричному періоді. Проблеми патології клімаксу у жінок. К., Держмедвидав УРСР, 1959, стор. 80—85.

Бакшеєв М. С. Патологія клімактеричного періоду жінок.— «Педіатрія, акушерство і гінекологія», 1960, № 6, стор. 36—40.

Бакшеев Н. С. Влияние эстрогенов на некоторые биохимические процессы в матке.— В кн.: Труды первой итоговой научной конференции по проблеме «Охрана здоровья женщины, матери и новорожденного», т. 2. К., 1960, стр. 3—16.

Бакшеев Н. С., Ганич М. М. Влияние хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрогенов на некоторые стороны функции щитовидной железы.— «Проблемы эндокринологии и гормонотерапии», 1964, № 6, стр. 86—91.

Бакшеєв М. С., Караванов А. Г., Караванов О. А. Е-амінокапронова кислота в лікуванні дисфункціональних маткових кровотеч.— «Педіатрія, акушерство і гінекологія», 1964, № 3, стр. 42—45.

Бакшеев Н. С., Михайленко Е. Т. Биохимия сокращения мышц матки. (Обзор литературы).— «Акушерство и гинекология», 1966, № 6, стр. 5—11.
Баранов В. Г., Арсеньева М. Г., Раскин А. М., Рафальский Я. Д., Савченко О. Н., Степанов Г. С. Физиология и патология климактерия женщины. Под ред. В. Г. Баранова. Л., «Медицина», 1965.
Бенедиктов И. И. Некоторые теоретические и практические вопросы гинекологической эндокринологии.— В кн.: Вопросы гинекологической эндокринологии. Свердловск, в. 51, 1966, стр. 17—29.
Бодяжина В. И. Маточные кровотечения, связанные с ановуляторным циклом (геморрагическая метропатия).— «Советская медицина», 1959, № 5, стр. 3—10.
Бодяжина В. И. Вопросы диагностики и терапии ановуляторных маточных кровотечений.— «Акушерство и гинекология», 1967, № 6, стр. 70—75.
Бунин А. Т. Применение уроцитограммы для целей функциональной диагностики в гинекологии.— «Акушерство и гинекология», 1965, № 3, стр. 53—56.
Быховский М. Л. Метод фазового интервала в проблеме диагностики.— «Экспериментальная хирургия и анестезиология», 1962, № 2, стр. 16—19.
Быховский М. Л., Вишневский А. А., Харнас С. Ш. Вопросы построения диагностического процесса при помощи математических машин.— «Экспериментальная хирургия и анестезиология», 1961, № 4, стр. 3—15.
Вишневская Л. Г. Некоторые клинико-морфологические особенности ановуляторных кровотечений, сопровождающихся гиперплазией эндометрия.— «Акушерство и гинекология», 1961, № 6, стр. 78—84.
Волкова О. В. Структура и регуляция функции яичников, М., «Медицина» 1970.
Воронцов А. А. Значение иммуногематологических показателей при лечении некоторых форм функциональных маточных кровотечений.—«Акушерство и гинекология», 1966, № 6, стр. 56—58.
Генес В. С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М., 1967.
Гимеш Р. Применение фазовоконтрастного микроскопа для гормональной цитодиагностики.— «Акушерство и гинекология», 1960, № 5, стр. 83—87.
Гимеш Р., Маргитаи—Бехт Д. Цитологическое исследование содержимого влагалища как дополнительный метод обычного гинекологического обследования.— «Акушерство и гинекология», 1968, № 11, стр. 37—39.
Голубева О. А. О периодических изменениях шейки матки в течение менструального цикла.— «Акушерство и гинекология», 1937, № 8, стр. 33—37.
Грищенко И. И., Зайцев Н. А. Гормональное лечение некоторых форм функциональных маточных кровотечений.— В кн.: Материалы третьей межобластной научно-практической конференции акушеров-гинекологов западных областей УССР. Львов, 1967, стр. 260—264.

Грищенко И. И., Зайцев Н. А. Нарушение отдельных стадий развития фолликула как причина функциональных маточных кровотечений. — В кн.: I съезд акушеров-гинекологов Таджикистана. Душанбе, 1970, стр. 153—155.

Гусева А. А. Функциональное состояние яичников при острых инфекционных заболеваниях.— «Акушерство и гинекология», 1952, № 1, стр. 23—26.

Гутнер М. Д. Функциональные маточные кровотечения. Красноярск, 1956.

Давыдов С. Н. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений в климактерическом периоде электростимуляцией шейки матки.— «Акушерство и гинекология», 1963, № 4, стр. 33—37.

Давыдов С. Н. Применение некоторых физиотерапевтических методов для лечения ановуляторных кровотечений и климактерических неврозов. — «Акушерство и гинекология», 1969, № 3, стр. 60—62.

Дерман Г. Л. Старое и новое в морфологической диагностике злокачественных опухолей.— Врачебное дело, 1948, 2, стр. 102—106.

Добротина А. Ф. Изучение эндокринной функции яичников при дисфункциональных маточных кровотечениях. Автореф. докт. дисс. Горький, 1966.

Добротина А. Ф. Возрастные особенности выделения эстрогенов с мочой при дисфункциональных маточных кровотечениях.— «Акушерство и гинекология», 1967, № 9, стр. 7—11.

Дубников Е. И. Два случая метроррагии, излеченных гипнотерапией.— «Акушерство и гинекология», 1936, № 8, стр. 998—999.

Дурмишьян М. Г. Стресс и нервизм.— В кн.: Очерки об адаптационном синдроме Селье, М., Медгиз, 1960, стр. 5—34.

Железнов Б. И. Цитологический метод исследования в гинекологии и акушерстве.— «Советская медицина», 1959, № 9, стр. 70—77.

Железнов Б. И. К вопросу о предраковых изменениях в эндометрии.— «Акушерство и гинекология», 1968, № 2, стр. 33—38.

Жмакин К. Н. Терапия менструальных нарушений.— «Клиническая медицина», 1960, № 1, стр. 30—33.

Жмакин К. Н. Некоторые вопросы этиологии, патогенеза и классификации аномалий менструальной функции.— «Акушерство и гинекология», 1966, № 1, стр. 45—48.

Зайцев Н. А. Опыт применения цитогормональной диагностики при помощи фазовоконтрастной микроскопии.—В кн.: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, под ред. И. Н. Рембеза. Ужгород, 1963, стр. 322—327.

Зайцев Н. А. Изменения цитологической картины вагинального отделяемого в различные фазы менструального цикла у здоровой женщины.— В кн.: Труды Харьковского госмединститута, в. 59, Харьков, 1963, стр. 277—281.

Зайцев Н. А. Инструмент для имплантации измельченной ткани яичника эмбриона.— В кн.: Программа и тезисы докладов 6-й научной конференции по применению и усовершенствованию современной аппаратуры, методов исследования, диагностики и лечения в практике здравоохранения. Харьков, 1964, стр. 27.

Зайцев Н. А. Инструмент для введения гемостатической губки при борьбе с кровотечениями в гинекологии.—В кн.: Программа и тезисы докладов 7-й научной конференции по применению и усовершенствованию современной аппаратуры, методов исследования, диагностики и лечения в практике здравоохранения, Харьков, 1965, стр. 72.

Зайцев Н. А. Вагинальное отделяемое здоровой женщины в различные фазы менструального цикла.—В кн.: Материалы научных заседаний (1961—1962) Харьковского научного медицинского общества, Харьков, 1965, стр. 247—248.

Зайцев Н. А. Цитологические исследования в гинекологии. К., «Здоров'я», 1966.

Зайцев Н. А. Изучение возможностей возмещения гормонопродуцирующей функции удаленных яичников у крыс имплантацией гонад новорожденных крысят.—В кн.: Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины, вып. 67. К., «Здоров'я», 1966, стр. 35—36.

Зайцев Н. А. Определение количества крови, теряемой при маточных кровотечениях.— В кн.: Рефераты докладов 8-й научной конференции по разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения в практику здравоохранения. Харьков, 1966, стр. 70—71.

Зайцев М. А. Про гормональне лікування деяких форм функціональних маткових кровотеч.— «Педіатрія, акушерство і гінекологія», 1967, № 2, стор. 58—60.

Зайцев Н. А. Новый метод тампонады полости матки для остановки обильных маточных кровотечений.—В кн.: Материалы 9-й научной конференции рационализации и изобретательства ХМИ по разработке новых методов диагностики и лечения, Харьков, 1967, стр. 50—52.

Зайцев Н. А. Диагностика функциональных маточных кровотечений и их лечение малыми дозами половых гормонов.—В сб.: Научные работы по проблеме «Научные основы охраны здоровья женщины, матери и новорожденного», вып. 70. Харьков, 1967, стр. 163—169.

Зайцев Н. А. Применение «вакуум-крови» при лечении больных функциональными маточными кровотечениями.—В сб.: Научные работы по проблеме «Научные основы охраны здоровья женщины, матери и новорожденного», в. 70. Харьков, 1967, стр. 170—172.

Зайцев Н. А. Тугая тампонада полости матки марлевым тампоном с гемостатической губкой и антибиотиками для остановки маточных кровотечений.—В кн.: Тезисы научной конференции изобретательства и рационализации медицинских и научно-исследовательских институтов Минздрава УССР. К., «Здоров'я», 1968, стр. 62—63.

Зайцев Н. А. Клиническая классификация форм функциональных маточных кровотечений.— В сб.: Научные труды Харьковского мединститута, вып. 78, Харьков, стр. 221—214.

Зайцев Н. А. Поперечная электростимуляция шейки матки при лечении функциональных маточных кровотечений.— В кн.: Материалы 10-й научной конференции рационализаторов и изобретателей ХМИ по разработке новых методов диагностики и лечения. Харьков, 1969, стр. 29.

Зайцев Н. А. Опыт оптимизации преподавания диагностики видов функциональных нарушений, вызывающих маточные кровотечения.— В кн.: Материалы 11-й научной конференции рационализаторов и изобретателей ХМИ по разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения. Харьков, 1970, стр. 21—23.

Зайцев Н. А., Роговянский Л. В., Богдашкин Н. Г. Электровибратор для расширения цервикального канала перед выскабливанием полости матки.— В кн.: Рефераты докладов 8-й научной конференции по разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения в практику здравоохранения. Харьков, 1966, стр. 36 — 37.

Зайцев Н. А., Бублик Б. А. Метод фиксирования сведений, получаемых при обследовании гинекологической больной, допускающий кибернетическую обработку информации.—В кн.: Материалы 9-й научной конференции рационализаторов и изобретателей ХМИ по разработке новых методов диагностики и лечения. Харьков, 1967, стр. 52 — 54.

Зайцев Н. А., Бублик Б. А. О некоторых возможностях применения кибернетических методов в гинекологии.—В сб.: Научные труды Харьковского мединститута, вып. 78, Харьков, 1968, стр. 215—218.

Зайцев Н. А., Бублик Б. А. О применении кибернетических методов в диагностике функциональных маточных кровотечений.— «Акушерство и гинекология», 1968, № 7, стр. 54.

Зайцев Н. А., Бублик Б. А. История болезни гинекологической больной, позволяющая проводить кибернетическую обработку информации.— В кн.: Материалы 10-й научной конференции рационализации и изобретательства ХМИ по разработке новых методов диагностики и лечения. Харьков, 1969, стр. 27 — 28.

Захарова А. П. Препарат утильной крови беременных в лечении больных дисфункциональными маточными кровотечениями. Автореф. канд. дисс. Харьков, 1966.

Заяц Л. Д. Некоторые вопросы клиники и терапии ювенильных кровотечений.— «Акушерство и гинекология», 1968, № 3, стр. 61 — 66.

Ігнатенко І. К. Про віддалені результати лікування хворих з ювенільними кровотечами.— «Педіатрія, акушерство і гінекологія», 1969, № 1, стр. 58—60.

Какушкина Е. А. Возможность выявления однофазности менструального цикла по отношению эстрогенов в моче.— «Акушерство и гинекология», 1959, № 4, стр. 6 — 12.

Кватер Е. И. Фазовая гормонотерапия как метод рефлекторной регуляции функции гипоталамо-гипофизарной системы. Интерн. Федер. гинек. и акушеров, III Всемирный конгресс, т. 1. Вена, 1961, стр. 4.

Кватер Е. И., Арист И. Д. Актуальные вопросы гормональной кольпоцитологии.— «Акушерство и гинекология», 1966, № 1, стр. 49 — 53.

Келлат Г. А. Физиотерапия маточных кровотечений в сельских условиях.—«Акушерство и гинекология»,1955, № 3, стр. 25—28.

Киршенблат Я. Д., Соловьев В. С. Опыт гормональной терапии при нарушениях менструального цикла.— «Акушерство и гинекология», 1954, № 2, стр. 27 — 32.

Кравкова Е. В. Функциональные маточные кровотечения, осложненные нарушением системы свертывания крови.— «Акушерство и гинекология», 1966, № 3, стр. 9 — 14.
Крупко-Большова Б. Я. К вопросу этиологии маточных кровотечений у девочек. Маточные кровотечения в акушерстве и гинекологии. К., «Здоров'я», 1966, стр. 190 — 192.
Кулябко Б. В. Опыт морфологической классификации железистых гиперплазий эндометрия при дисфункциональных маточных кровотечениях.— «Акушерство и гинекология», 1962, № 6, стр. 65 — 71.
Лебедев Л. Л. Дисфункциональные маточные кровотечения. М., Медгиз, 1960.
Лебединский М. С. Общие вопросы методики психотерапии. Вопросы психотерапии. М., Медгиз, 1958, стр. 33 — 46.
Лельчук П. Я. К вопросу о лечении при ювенильных кровотечениях.— «Акушерство и гинекология», 1953, № 5, стр. 68—70.
Лельчук П. Я. Климактерические кровотечения.— «Акушерство и гинекология», 1955, № 3, стр. 15 — 19.
Лесной С. К. Распознавание и лечение дисфункциональных маточных кровотечений.— «Акушерство и гинекология», 1955, № 3, стр. 8 — 11.
Лесной С. К. Рациональная гормональная терапия в гинекологии и акушерстве.— «Акушерство и гинекология», 1958, № 4, стр. 3 — 11.
Лещенюк Г. М. К вопросу о ювенильных кровотечениях.— «Вопросы охраны материнства и детства», т. 7, № 2, 1962, стр. 62 — 66.
Лисогор О. П. Значение матки в регуляции гонодотропных функций гипофиза и полового цикла. Автореф. докт. дисс. Харьков, 1955.
Малыхина Р. И. Влияние синэстрола на влагалищный цикл женщины при геморрагической метропатии. Автореф. канд. дисс. Харьков, 1950.
Мамонтова Д. П. Об этиологии геморрагической петропатии. «Акушерство и гинекология», 1958, № 1, стр. 62 — 66.
Мандельштам А. Э. Об этиопатогенезе и терапии функциональных маточных кровотечений.— «Акушерство и гинекология», 1949, № 3, стр. 24 — 33.
Мандельштам А. Э. Расстройства менструальной функции. Многотомное руководство по акуш. и гин., т. IV, кн. 1, М., «Медицина» 1963, стр. 401—472.
Мандельштам В. А., Свиндлер Е. А. Цитологическая диагностика рака женских половых органов. Л., «Медицина», 1966.
Мануилова И. А. Клинические аспекты применения синтетических прогестинов.—В кн.: Тезисы докладов XII всесоюзного съезда акушеров-гинекологов, М., «Медицина», 1969.
Моисеенко М. Д. Сравнительная оценка методов диагностики функции яичников у женщин.— «Акушерство и гинекология», 1955, № 3, стр. 19—24.
Папазов Бр., Марковски Н. Ювенильные кровотечения.—В кн.: Физиология и патология пубертатного возраста. София, 1965, стр. 226—229.
Парин В. В., Баевский Р. М. Введение в медицинскую кибернетику. М., «Медицина», 1966.

Пенчев Ив., Попов Ал., Коларов П., Андреев Дим. Хормоны и хормонотерапия. София, 1957, стр. 481—601.
Петрова Е. Н. Гистологическая диагностика заболеваний матки. М., Медгиз, 1959.
Пронь Г. П. К вопросу о функциональных маточных кровотечениях и их лечении прогестероном.— «Акушерство и гинекология», 1955, № 1, стр. 45—49.
Савченко О. Н. Гормоны яичника и гонадотропные гормоны. Л., «Медицина», 1967.
Савченко О. Н., Соколов Е. Г., Хрусталева Г. Ф., Якубов Ю. К. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений хорионическим гонадотропином.— «Акушерство и гинекология», 1969, № 3, стр. 40—43.
Свечникова Н. В. Функциональное состояние яичников при маточных кровотечениях в климактерическом периоде. Маточные кровотечения в акушерстве и гинекологии. К., «Здоров'я», 1966, стр. 193—197.
Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме (пер. с англ.) М., Медгиз, 1960.
Скворцова Л. И. Терапия дисфункциональных маточных кровотечений в климактерическом периоде.—В кн.: Доклады и сообщения I научно-практической конференции акушеров-гинекологов Закарпатья. Ужгород, 1960, стр. 59.
Слободяник А. П. Психотерапия, внушение, гипноз. К., Госмедиздат УССР, 1963.
Ступко А. И. Клиника маточных кровотечений в практике гинекологического стационара. Автореф. докт. дисс. Львов, 1969.
Тетер Е. Гормональные нарушения у мужчин и женщин. Варшава, 1968.
Топчиева О. И. Гистологическая диагностика по соскобам эндометрия. Л., «Медицина», 1967.
Тумилович Л. Г. Гипоталамус и его роль в регуляции гормональной функции яичников (обзор литературы).— «Акушерство и гинекология», 1968, № 12, стр. 3—8.
Хаскин С. Г. Дисфункциональные маточные кровотечения и их лечение. Женская консультация, под ред. С. М. Беккера и С. Г. Хаскина. Л., Медгиз, 1961, стр. 126—135.
Чамов П. Дисфункциональные маточные кровотечения. София, 1971
Чамов П., Станев. Базальная температура при лечении прогестероном.— «Акушерство и гинекология», 1966, № 1, стр. 56—59.
Швець С. М. До питання про вакуум-аспірацію ендометрія.— «Педіатрія, акушерство і гінекологія», 1967, № 2, стор. 55—56.
Шушания П. Г. Генитальный цикл женщины и его расстройства. Тбилиси, 1968.
Ярош С. И. Зсідання крові при функціональних маткових кровотечах.— «Педіатрія, акушерство і гінекологія», 1964, № 3, стор. 40—42.
Baldwin R. M., Whalley F. J., Pritchard J. A. Measurement of menstrual blood loss.— Amer. Iourn. Obst. Gyn., 1961, 81, 4, 739—742.
Boschann H. W. Praktische Zytologie. Berlin, 1960.

Botella-Llusia J., Nogales-Ortiz F., Matinez H. Parache J. Postabortive functional metrorrhagia.— Amer. Journ. Obst. Gyn., 1968, 100, 7, 987—996.

Branscomb L. Habitual premenstrual spotting following electrocauterization of the carvix: a newly observed phenomena.— Amer. J. Obst. Gynec., 1960, 79, 1, 16—23.

Burge E. S., Morley B. Endometrial biopsies in the office. — Amer. J. Obst. a. Gynec., 1960, 80, 2, 325—329.

Burger H. Ovulationsauslösung mittels Follikelhormon. Beitrage z. Fertilität u. Sterilitat, Stuttgard, 1960, 83—87.

Dlhos E., Rehakova M. Nase Vysledky a liec bou glandularnecystockej hyperplazie endometria.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 66—68.

Dörner G., Hohlweg W., Daume E. Über die synergistische Wirkung von Gonadotropinkombinationen auf das Ovar.— Intern. Feder. Gynäk. Geburtsh. III Weltkongress, Wien, 1961, 290.

Dresner M. H., Cohen M. R. Ovulation time.— Amer. J. Obst. Gynecol., 1960, 80, 6, 1049—1053.

Dykova H., Havranek F., Tichy M., Pospisil J. Krvaceni z hyperplasticke sliznice sekrecne preminene.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 21—24.

Everett J. W. Neuroendocrine aspects of mammalian reproduction.— Rev. Physiol., 1969, 311, 383—416.

Fening W. Papanicolaou smear in private practice.— Obst. Gynecol., 1957, 10, 6, 646—650.

Fremont-Smith M. The vaginal smear.— J. Amer. Med. Assoc. 1948, 137, 11, 921—922.

Gitsch E. Kontraindikationen zur Sexualhormontherapie bei der Frau. — Wien klin. Wschr., 1961, 73, 19, 330—334.

Goering R. W., Matsuda S., Herrmann W. L. Estrogen secretion rates in normal women.— Amer. J. Obst. Gynec., 1965, 92, 4, 441—445.

Greenblatt R. B., Roy S., Mahesh V. B. Induction of ovulation. Amer. J. Obst. Gynec., 1962, 84, 7, 900—908.

Groot-Wassink K. A. Zur Behandlung von Zyklusstörungen mit Human — FSH.— Zbl. f. Gynäk., 1966, 88, 14, 431—432.

Heczko P., Jiratko K., Ricanek O., Zenisek L. Hemostaza estrogeny pri funkcionalnim krvaceni.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 75—76.

Hedberg G. T. Medikamentelle Curettage.— Zbl. f. Gyn., 1966, 88, 9, 298.

Henzl M., Horsky I., Pretl J. Lecba funkcniho krvaceni progesteronem.— Ceskoslov. Gynek., 1959, 24—38, 1—2, 76—80.

Henzl M., Holusa R., Horsky J., Presl J. Mechanismus hemostatickeho ucinku estrogenu, kombinace estrogeni s cistymi gestageny a polyvalentnich gestagenu.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 70—74.

Henzl M., Horsky J., Presl J. Hemostaticky ucinek cistiych gestagenu.— Ceskosl. Gynak., 1966, 31—45, 1—2, 77—81.

Hoffmann F. Die Sexualhormontherapie in der Gynakologie. Leipzig, 1959.

Horsky J., Henzl M., Presl J. Dykova H., Herzmann M. V., Cepelak J., Sobova A. Nas postup pri sledovani nekterych poruch menstruacniho cyklu.— Ceskosl. Gynek., 1959, 24—38, 1—2, 2—5.

Igel H. Gynäkologische Zytodiagnostik. (Atlas und Leitfaden). Berlin, 1959.
Israel S. L. Dysfunctional uterine bleeding.— Amer. J. Obst. Gynec., 1959, 78, 8, 672—675.
Jenny J. Grenzen und Moglichkeiten der hormonalen Zytodiagnostik.— Gynaecologia, 1958, 145, 4, 279—294.
Kaisen R. Die hormonale Behandlung vor Zyklusstörungen, Stuttgart, 1962.
Kaiser R. Zur Hormonausscheidung und Therapie bei dysfunktionellen Blutungen.— Zbl. f. Gynäk., 1966, 88, 12, 365.
Kaufmann G. Zur Therapie mit Keimdrüsenhormonen.— Dtsch. med. Wschr., 1961, 86, 34, 1577—1580.
Kobilkova J., Malek, J. Problematika cytologicke diagnostiky hyperestrinnich menstruacnich poruch a jejich terapie. — Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 34—36.
Kral J., Veselu K. Die Konstitutionsfaktor in der Aetiopatogenese der juvenilen Metrorrhagia. Intern. Kongr. f. Geburtshilfe u. Gynakologue. Berlin. Akad. Verl., 1966, 723—726.
Kupperman H. S., Epstein J. A., Blatt M. H. G., Stone A. Induction of ovulation in the human. Therapeutic and diagnostic importance.— Amer. J. Obst. Gynec., 1958, 75, 2, 301—308.
Lax H. Histologischer Atlas gynäkologischer Erkrankungen. Leipzig, 1956, 17—58.
Lax H. Blutungsstörungen in der Cynäkologie.— Zbl. f. Gynäk., 1966, 88, 14, 430—431.
Lehto L., Kinnunen o. Über die Ursachen der postklimakterischen Blutungen.— Gynaecologia, 1957, 143, 6, 391—399.
Luksch Fr. Uvcd do posevni cytologie. Praha, 1953.
Magat A. Poznamky k histologickym nalezom pri recidivujicich dysfunkcnych krvacaniach.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1/2, 25—27.
Matsumodo S., Michishita Tl., Okamoto S. Eine Klassifikation der Zyklusstörungen und ihre klinische Bedeutung.— Zbl. f. Gynäk., 1960, 82, 11, 401—418.
McLennan Ch. E. An effective clinical approach to abnormal uterine bleeding.— Amer. Journ. Obst. Gyn., 1954, 68, 1, 315—322.
Mengert W. F., Slate W. G. Diagnostic dilatation and curettage as an outpatient procedure.— Amer. J. Odst. Gynec., 1960, 79, 6, 727—731.
Nevinni-Stickel J. Wirkungen und Nebenwirkungen vor synthetischen Gestagenen.— Intern. Sympos. der gynakol. Endokrinol., vom 15—18 Mai, 1963, Berlin. Akad. Verl., 1965, 197—204.
Noyes R. W. The underdeveloped secretory endometrium.— Amer. J. Obst. Gynes., 1959, 77, 5, 929—944.
Otto H. Zur Frage der Differentialdiagnostik abnorme uteriner Blutungen.— Zbl. f. Gynäk., 1966, 88, 5, 113—118.
Papanicolaou G. N. A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis.— Amer. J. Obst. Gynec., 1946, 15, 3; 316—328.
Paschen H. W., Schild W. Behandlung der durch ovarielle Dysfunktion bedingten gynäkologischen Blutungen. — Geburtsh. u. Frauenheilk., 1958, 18, 5, 760—763.

Paschkis K., Rakoff A. E., Cantarow A.— Clinical Endocrinology, New York, 1958.
Payne F. L., Wright R. C., Fetteman H. H. Postmenopausal bleeding.— Amer. J. Obst. Gynec., 1959, 77, 6, 1216—1227.
Peckham B. Dysfunctional uterine bleeding.— Amer. J. Obst. Gynec., 1959, 78, 3, 675—676.
Pokorny J., Schmidt W. Die Behandlung der Funktionellen Blutungen mit Choriongonadotropin.— Intern. Feder. f. Gynak. Geburtsh. III Weltkongress, Wien, 1961, 287.
Presl J., Horsky J., Henzl M. Leceni dysfunkcniho krvaseni.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 55—65.
Rehsteiner H. P. Die orale Behandlung verlangerten dysfunktioneller Blutungen mit Ostrogen — Gestagen Praparaten.— Zbl. f. Gynäk., 1969, 6, 178—185.
Ricanek O., Zenisek L., Heczko P., Jiratko K. Terapeuticky efekt probatorni kyretaže pri finkcnim krvaceni.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 104—105.
Rudel H. W., Kincl F. A. Antiestrogenni vlastnosti progestagenu z hlediska leceni funkcniho krvaceni.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 82—85.
Sas M. Klinische Anwendung der Sexualhormonbestimmungen. Leipzig, 1959.
Schmidt-Matthiesen H. Das normale menschliche Endometrium. Stuttgart, 1963.
Schröder R. Endometrial hyperplasia in relation to genital function.— Amer. J. Obst. Gyn., 1954, 68, 1, 294—309.
Schröder R. Der gestörte und krankhafte Zyklusablauf. Lehrbuch der Gynäkologie, Leipzig, 1961, 63—110.
Skiftis T. Zur Behandlung der durch hormonelle Störungen bedingten uterinen Blutungen.— Zbl. f. Gynäk., 1966, 88, 14, 432—433.
Stancl. V. Lecba funkcniho krvaceni chloropromazinem. Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 99—101.
Teter J. Zaburzenia hormonalne u kobiety. Warszawa, 1959.
Tietze K. Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes. Seitz Amreich. München, 1952, Bd. 2, Teil 2.
Tumova Z., Cepelak J. Lecba dysfunkcniho krvaceni metodou lecebneho spanku a psychoterapie.— Ceskols. Gynek., 1959, 24—38, 1—2, 63—73.
Ufer J. Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Berlin, 1959.
Witt K. J. Das normale menschliche Endometrium. Herausgegeb. vor H. Schmidt-Matthiesen. Stuttgart, 1963.
Zajcew N., Bublik B. Zastosowanie metod cybernetycznych w rozpoznawaniu i ocenie czynnosciowych krwawien z drog rodnych, Ginekologia polska, 1969, Tom XL, 1, 109.
Zavadil M., Snaid V., Pospisil J., Horsky J., Cerny J., Fabianova J., Strupplova J. Patomorfologicke pozadi funkcniho krvaceni. Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 1—2, 7—12.
Zinser H. K. Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.— Jena VEB G. Fischer Verl., 1957.
Zondek B. On the mechanism of uterine bleeding.— Amer. Journ. Obst. Gyn., 1954, voe. 68, 1, 310—314.
Zvarik E. Skusnosti s liecbou juvenilnej metrooagie pomocou inhibitorev proteaz.— Ceskosl. Gynek., 1966, 31—45, 3, 175—178.

СОДЕРЖАНИЕ

Зайцев Николай Андреевич

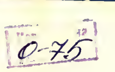
**ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Редакторы издательства *О. В. Легостаева, Р. Б. Дзержинский*
Оформление художника *Г. М. Балюна*
Художественный редактор *А. И. Гуленко*
Технический редактор *Л. А. Запольская*
Корректоры *Г. В. Рубцова, Н. В. Бородаева*

БФ 31099. Зак. 827. Сдано в набор 12/I 1972 г. Подписано к печати 9/VIII 1972 г.
Формат 84×108 1/32. Тираж 28 000. Обл. издат. лист. 12,22. Физ. печ. лист. 7,25.
Усл. печ. лист. 12,18. Бумага тип. № 2. Цена 84 коп.

Издательство «Здоров'я», г. Киев, ул. Кирова, 7

Киевская книжная фабрика Комитета по печати при Совете Министров УССР,
ул. Воровского, 24.


0-75

84 коп.

•ЗДОРОВ'Я•